

昭和46年6月17日 第3種郵便物認可（毎月6回0の日・5の日発行）
平成27年1月9日発行 SSK 増刊通巻第4518号

Supported by
 日本財団
THE NIPPON
FOUNDATION

SSK 膠原

全国膠原病フォーラムブック

『全国膠原病フォーラム in 東京』報告書

平成26年10月19日(日) 12:30~16:10

学術総合センター内 一橋大学 一橋講堂

- ◆主催：一般社団法人 全国膠原病友の会
- ◆後援：厚生労働省、一般社団法人日本リウマチ学会、公益財団法人日本リウマチ財団
- ◆協賛：資生堂ライフクオリティービューティーセンター
- ◆助成：日本財団

『全国膠原病フォーラム in 東京』報告書

新たな難病対策へ ～膠原病医療の未来を語ろう！～

平成 26 年 10 月 19 日 (日) 12:30～16:10

一橋大学一橋講堂 東京都千代田区一ツ橋 2-1-2
学術総合センター 2階

〔もくじ〕

開会あいさつ	3
(一般社団法人全国膠原病友の会 代表理事 森幸子)	
第 1 部 講演「新たな難病対策について」(概要)	4
(厚生労働省健康局 疾病対策課 課長補佐 前田彰久氏)	
第 2 部 パネルディスカッション	
前半：パネリスト発言「膠原病医療の最前線」	
☆ループス腎炎の治療 高崎芳成先生	10
(順天堂大学医学部 膠原病内科 教授)	
☆筋炎における間質性肺炎の治療 上阪 等先生	16
(東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 教授)	
☆膠原病に伴う肺高血圧症の治療 川口鎮司先生	22
(東京女子医科大学 リウマチ科 臨床教授)	
☆シェーグレン症候群の治療 住田孝之先生	28
(筑波大学医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー) 教授)	
☆ ANCA 関連血管炎の治療 有村義宏先生	34
(杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授)	
後半：ディスカッション「膠原病医療の未来を語ろう」	40
コーディネーター 山本一彦先生	
(東京大学医学部 アレルギーリウマチ内科 教授)	
ブース展示報告	58

- ◆主催 一般社団法人 全国膠原病友の会
- ◆後援 厚生労働省、一般社団法人日本リウマチ学会、公益財団法人日本リウマチ財団
- ◆協賛 資生堂ライフクオリティービューティーセンター
- ◆助成 日本財団

開会あいさつ

一般社団法人 全国膠原病友の会

代表理事 森 幸子

本日はたいへん多くの皆さまにお集まりいただきましてありがとうございます。た
だいまより「全国膠原病フォーラム in 東京」を開催させていただきます。

日本で難病対策が始まる一年前、1971年、膠原病の患者と諸先生方のご支援により全
国組織として活動する膠原病の患者会「全国膠原病友の会」が発足いたしました。2013
年6月には、より社会に向けての活動を広く積極的に行う組織となるために“一般社団
体法人”として再スタートいたしました。

本日は皆さまとともに最新の情報を学ぶことで私たちの療養生活がより充実したもの
になることを願って、初めての「全国膠原病フォーラム」を開催させていただきます。
開催に当たりまして、先生方にはたいへんお忙しいところご協力を賜りまして誠にあり
がとうございます。高席からではございますが心より感謝を申し上げます。

今回のフォーラムのテーマを「新たな難病対策へ ～膠原病医療の未来を語ろう！～」
とさせていただきます。第一部では2015年1月から始まります「新たな難病対策に
ついて」厚生労働省疾病対策課よりご講演いただき、私どもにとりましてたいへん身近
な制度について、どのように活用できるのか理解を深めていただきたいと思います。また、
第二部では膠原病の治療研究において、本邦最高峰の先生方から「膠原病医療の最前線」
についてご発表いただきます。さらに後のディスカッションで「膠原病医療の未来」に
ついて考えていきたいと思います。

長時間となりますが、休憩をはさみながら進めて参ります。先生方には私ども患者に
分かりやすくお話しいただけるようお願い致しておりますので、どうか最後まで私たち
とともに学んでいただき、明日からの療養生活にお役立ていただきたいと思います、
開会のあいさつとさせていただきます。本日はよろしくお願い致します。



第1部 講演

テーマ「新たな難病対策について」(概要)

演者：前田彰久氏

〔厚生労働省 健康局 疾病対策課 課長補佐〕

※本報告書では「新たな医療費助成制度」を中心に報告いたします。

「難病の患者に対する医療等に関する法律」は全会一致で平成26年5月に成立しました。難病の要件に該当する疾病は医療費助成の対象とし、現時点で想定される疾病数は約300を考慮しています。受給者数は議論を開始した平成23年度で約78万人の方が医療費助成の制度を利用されていたのですが、約300疾病になる平成27年度は約150万人と試算しています。

医療費助成でこれまでと変わったところを表1に示しますが、自己負担割合が3割から2割に引き下げられたということと、自己負担の上限額が次ページの表2のように変わったということです。この自己負担上限額については、障害者の自立支援医療（更生医療）を参考に定めさせていただきました。また、これまで入院と外来に分けて上限額が設けられていたものが、入院と外来を合わせて自己負担上限額が設定されています。その他にも変わった部分がありますが、後ほど解説いたします。

生活保護世帯の自己負担上限額は0円ですが、所得の高い方であっても上限で月30,000円という形になります。実際は入院時の食費や居住費など医療費以外の費用の支払いはありますが、医療に関する費用については入院と外来を含めて30,000円以上の自己負担をいただくことはありません。一般の70歳未満の方の場合の自己負担上限額は、所得の低い方でも月に約25,000円をご負担いただいております。

(表1) 難病に係る新たな医療費助成の制度①

<自己負担割合>

○自己負担割合について、現行の3割から2割に引下げ。

<自己負担上限額>

○所得の階層区分や負担上限額については、医療保険の高額療養費制度や障害者の自立支援医療（更生医療）を参考に設定。

○症状が変動し入院を繰り返す等の難病の特性に配慮し、外来・入院の区別を設定しない。

○受診した複数の医療機関等の自己負担をすべて合算した上で負担上限額を適用する。

※薬局での保険調剤及び訪問看護ステーションが行う訪問看護を含む。

<所得把握の単位等>

○所得を把握する単位は、医療保険における世帯。所得を把握する基準は、市町村民税（所得割）の課税額。

○同一世帯内に複数の対象患者がいる場合、負担が増えないよう、世帯内の対象患者の人数で負担上限額を按分する。

<入院時の食費等>

○入院時の標準的な食事療養及び生活療養に係る負担について、患者負担とする。

得の高い方では約80,000万円ご負担いただいております（高額療養費制度：多数該当の場合）。よって上位所得者の場合は、一般の方では約80,000円の負担上限で、難病の方では30,000円の負担上限となります。また低所得者の場合は、一般の方では約25,000円の負担上限で、難病の方では2,500円～5,000円の負担上限になります。

(表2) 新たな医療費助成における自己負担上限額 (月額) (単位:円)

階層区分	階層区分の基準 ※ () 内の数字は、夫婦 2人世帯の場合における 年収の目安		患者負担割合: 2割					
			自己負担上限額 (外来+入院)					
			原則			既認定者 (経過措置3年間)		
			一般	高額 かつ 長期	人工呼吸器 等装着者	一般	現行の 重症 患者	人工呼吸器 等装着者
生活保護	—		0	0	0	0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	本人年収 ～80万円	2,500	2,500	1,000	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超～	5,000	5,000		5,000		
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満 (約160万円～約370万円)		10,000	5,000	1,000	5,000	5,000	1,000
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満 (約370万円～約810万円)		20,000	10,000		10,000		
上位所得	市町村民税25.1万円以上 (約810万円～)		30,000	20,000		20,000		
入院時の食費			全額自己負担			1/2自己負担		

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

す。これまで医療費助成を受けておられた方には3年間の経過措置を取らせていただいていますので段階的に負担いただくこととなりますが、これは対象疾病を増やすと同時に、既存の制度との並びを考えて進めてきたものです。

難病法に基づく新たな医療費助成制度の施行に向けたスケジュールについては、現在は第1次実施分の平成27年1月から施行する110疾病を選び、診断基準や重症度分類を定めさせていただきました。更に第2次実施分の指定難病は平成27年の夏までに、残りの約200の疾病を医療費助成の対象にできるかどうか議論することになります。また平成27年1月に向けて申請書の受付や受給者証の交付は、平成26

年の11～12月に集中的にお願いするという段取りで考えています。

これまで医療費助成を行っていた56疾病のうち3疾病(スモン・難治性肝炎のうち劇症肝炎・重症急性膵炎)は要件を満たさないということで指定せず、疾病の整理をして細かくしたものがいくつかあるため、新規に追加をしたものは45疾病となります。平成27年1月から支援を行う110疾病の中で膠原病と呼ばれているものは、次ページの表3の病気が中心になります。“高安動脈炎”はこれまで入っていましたが“巨細胞性動脈炎”は入っておらず、“スチル病”のように小児慢性特定疾病にしか入っていないというものもありましたが、指定難病に追加されています。

(表3) 指定難病(主な膠原病および類縁疾患)

- ・高安動脈炎(大動脈炎症候群)
- ・巨細胞性動脈炎(側頭動脈炎)〔新規〕
- ・結節性多発動脈炎
- ・顕微鏡的多発血管炎
- ・多発血管炎性肉芽腫症
(旧称: ウェゲナー肉芽腫症)
- ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症〔新規〕
(旧称: チャーグストラウス症候群、
アレルギー性肉芽腫性血管炎)
- ・悪性関節リウマチ
- ・原発性抗リン脂質抗体症候群〔新規〕
- ・全身性エリテマトーデス
- ・皮膚筋炎/多発性筋炎
- ・全身性強皮症
- ・混合性結合組織病
- ・シェーグレン症候群〔新規〕
- ・成人スチル病〔新規〕
- ・再発性多発軟骨炎〔新規〕
- ・ベーチェット病
- ・全身型若年性特発性関節炎〔新規〕

第1次実施分の110疾病の選定は、まず現行の特定疾患(56疾病)について難病の要件を満たしているかどうかを議論し、残りについてはこの特定疾患とよく鑑別に出てくる疾病や特定疾患に近い病気、あるいは小児慢性特定疾病で追加されたもののうち指定難病の要件を満たすことに議論のないものです。比較的議論の少ない疾病を中心に選んでいます。よって今回指定できなかった疾病が要件を満たしていないということではありません。他の疾病については平成27年の夏に向けてデータを収集して議論を行っていく予定です。

難病は次の5つの要件を満たすものを言います。①発病の機構が明らかではないこと。②治療方法が確立していないこと。③患者数が少ないこと。④長期の療養を必要とすること。⑤他の対策が講じられていないこと。例えば、悪性腫瘍はがん対策基

本法において体系的な施策の対象となり治療研究が進んでいますし、生活習慣病でも治療方法の研究が行われています。難病は患者数も少なく、体系的なケアが行われていないものを中心に選定を進めています。また医療費助成の対象である指定難病については、更に一定の人数に達していないことの確認と、診断基準や重症度分類がはっきりしていることも要件とさせていただきます。

「患者数が一定の人数に達していない」という要件は非常に大事で、いくつかの疾病で議論も相当あったのですが、だいたいの目安としては人口の0.1%である約12.7万人になります。当面の間は少し幅をよんで18万人未満であれば指定難病に該当するものとしています。非常に人数の多い疾病であれば、難病対策とは別に議論を行うという形でお約束をしています。では18万人になったら機械的に指定難病でなくなるという話ではなくて、目安の人数に達した疾病について、医療費助成を中止しているかどうか、あるいは研究開発を普通の研究という形で行っていいかどうかを改めて議論して決めていくことになります。

「診断に関し客観的な指標による一定の基準が定まっていること」という要件も議論を呼ぶところなのですが、どうしても医療費助成を行うかどうかという判断をしないといけないので、どの地域のお医者さんが診ても判断できる何らかの客観的な診断基準が定まっているということを指定難病の要件としてお願いしています。その基準については、本来であれば学会で合意のあるものを中心に考えていますが、これは非常に限られているので専門家の間で一定程度ご理解のあるような診断基準であれば、

積極的に採用していきたいと考えています。

重症度分類も今回すべての疾病に入れさせていただきます。これは原則「日常生活又は社会生活に支障がある者」という形を盛り込ませていただきました。また継続的な治療によって症状の改善が期待できる場合は重症度としては下がっていくことは考えられますが、表4のように「軽症者特例」として多くの医療費を使うことによって症状が緩和されている方は医療費助成の対象としつつ、治療方法や治療効果を勘案して重症度を設定しています。また似たような病気でも同じような経過をみられるかといえば必ずしもそうではないので、疾病ごとに作成されている重症度分類があれば、原則としてその重症度分類は用いることを考えていますが、例えば心臓などの臓器領域ごとに同じ重症度分類が使えるのであれば、統一的なものを使っていくという形でまとめています。

基本的に第2次実施の指定難病を選ぶときにも同じような考え方で進めていこうと思っています。現在、専門家の先生方にくつつかの病気に関して、診断基準や重症度分類、患者数などについて事務的に尋ねているところです。それを取りまとめて、また平成27年に指定難病検討委員会を開催させていただいて最終的に決めていくという段取りを考えています。

先ほど新たな医療費助成の自己負担については、入院と外来の区別はせずに合わせて上限額を設定するという説明をいたしました。さらに受診した複数の医療機関の自己負担をすべて合算した上で負担上限額を適用することになります。つまり、これまではそれぞれの病院での負担上限額が決っていましたが、新たな制度では合算し

(表4) 難病に係る新たな医療費助成の制度②

<高額な医療が長期的に継続する患者の取扱い>

○高額な医療が長期的に継続する患者については、自立支援医療の「重度かつ継続」と同水準の負担上限額を設定。

※「高額な医療が長期的に継続する患者（高額かつ長期）」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者（例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上）とする。

○人工呼吸器等装着者の負担上限額については、所得区分に関わらず月額1,000円とする。

<高額な医療を継続することが必要な軽症者の取扱い：「軽症者特例」>

○助成の対象は症状の程度が一定以上の者であるが、軽症者であっても高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

※「高額な医療を継続すること」とは、月ごとの医療費総額が33,330円を超える月が年間3回以上ある場合（例えば医療保険の3割負担の場合、医療費の自己負担が1万円以上の月が年間3回以上）とする。

た上での上限額という形に見直していますので自己負担を管理する必要があります。これは障害者の医療でも同じような制度を取っていますが、「自己負担上限管理票」に医療機関等において記載していただくこととなります。医療機関等が徴収した額を管理票に記入してもらい、自己負担の累積額が上限まで達した場合には、その月はそれ以上の自己負担がなくなります。医療機関等を受診する際は受給者証とともに管理票を持っていただくことは1月以降大事になってきます。

難病の医療費助成における「世帯」の考え方は、住民票上の世帯ではなく、基本的

(表5) 経過措置期間中の取扱いについて (抜粋)

- 経過措置期間：3年間（平成29年12月31日まで）
 - ・1年ごとに更新が必要。　・重症患者認定についても、変更が可能。
 - 経過措置対象者について更新と支給認定の手続は毎年行うことになるが、基準への該当の有無に関係なく3年間対象となるよう法令上規定。
 - 更新の際は、指定医（協力難病指定医を含む）による診断が必要。
 - ・階層区分の変更は更新時及び変更申請により行う。
 - ・対象から外れないため、新制度における初回の認定以外は審査会での審査は不要。
- <重症患者認定等の変更>
- 自己負担上限額を変更するものとして、階層区分の変更と同様に、随時の変更申請及び更新時の申請に基づき認定を行う。当該申請時に重症患者認定の診断書の提出を求める。
 - 基準を満たさなくなった者については、「経過措置の『一般』」の自己負担上限額に変更することとなる。
 - 人工呼吸器等装着者についても上記と同様。

には同じ医療保険に加入している世帯主とその家族ということで考えています。また世帯の所得についても医療保険の保険料の算定対象となっている方の所得を確認することになります。その世帯の中に複数の患者さんが存在する場合は、患者が複数となっても世帯の負担が増えないように世帯内の対象患者数を勘案して負担上限額が設定されます。これは同一世帯内に難病と小児慢性特定疾病の患者がいる場合にも、同様に世帯の負担上限額が増えないように勘案されます。

人工呼吸器を装着されている方の自己負担上限額は月1,000円に減免を行います。この対象範囲については、24時間継続して常時生命維持管理装置の装着が必要であると医学的に判断される方で、日常生活動作が著しく制限されている方としています。具体的には、神経難病等の患者の方々に気管切開を行ってずっと人工呼吸器をつけておられる方、あるいは鼻マスクや顔マスクを24時間つけておられる方を想定しており、また心臓が非常に悪い患者の方々に体外式補助人工心臓を装着している方も

対象と考えています。逆にいうと、単に酸素が必要なだけの場合やペースメーカーの場合は、この制度で対象とする考え方と異なることとなります。

上記の表5は経過措置期間中の取扱いについてですので、特定疾患治療研究事業における医療費助成を受けていた「既認定者」の方は参考にいただければと思います。

最後に、指定医と指定医療機関について解説して終わりにさせていただこうと思っています。まず指定医に関してですが、これまではどのお医者さんでも診断書を書いてもらいましたが、次ページの表6に示すように新制度では「難病指定医」と呼ばれる関係学会の専門医や一定の研修を修了している医師に新規の認定の際に必要な診断書を作成していただくこととなります。そのような専門医が身近にいない場合は、短時間の研修を修了した「協力難病指定医」に更新の際に必要な診断書については書いていただくこととなります。指定医に関しても研修等の要件で経過措置を置いていますので本格的に稼働するのは平成29年4月以降になりますが、難病指定医となり難

(表6) 「指定医」について (指定医の要件について抜粋)

	要件
難病法における 難病指定医（＊） および 小児慢性特定疾病 の指定医	①診断又は治療に5年以上従事した経験があり、申請時点において、 関係学会の専門医の資格を有していること。 ②診断又は治療に5年以上従事した経験があり、一定の研修（※） を修了していること。 ※1～2日程度の研修
難病法における 協力難病指定医	③診断又は治療に5年以上従事した経験があり、一定の研修（※※） を修了していること。 ※※1～2時間程度の研修

＊法施行時の経過措置として、5年以上診断・治療経験があり指定難病の診断等に従事したことがある医師については、平成29年3月31日までに研修を受けることを条件に「難病指定医」になることができることとする。

病の研修を受けるという先生方に対して、今まさに都道府県から指定医の登録をお願いしているところです。

また表7に示すように指定医療機関だけが医療費助成を受けられる医療機関ということになります。たいていの病院が申請をされると思いますが、医療費助成の対象になる患者さんを診たいという場合は指定医療機関という形で都道府県に届けていただ

きます。指定医療機関に受診すると2割の自己負担ですが、指定医療機関以外の場合は3割負担となります。医療機関において難病を診察される可能性がある時には積極的に申請してくださいとお願いをしています。現在、皆さまが受診しておられる医療機関についても、ぜひ指定医療機関になっていただけるようお願いをしていただければと思います。

(表7) 指定医療機関の特定について

1. 指定医療機関の特定の意義

- 医療機関との適切な治療関係の構築や、質の高い医療の継続的な提供といった観点から、都道府県は、支給認定をしたときは、支給認定を受けた指定難病患者が特定医療を受ける指定医療機関を定めることとされている。(法第7条第3項)
- 指定医療機関で受診した場合には、医療費助成の対象となる。
(医療費助成の対象となる医療は、支給認定に係る指定難病に係るものに限る)

2. 特定された指定医療機関の変更

- 特定後に指定医療機関を変更する場合には事前に申請の上、支給認定の変更の認定を受ける必要がある。(法第10条第3項)

3. その他指定医療機関の特定に係る留意事項

- 指定医療機関のうち、病院等については、単独の医療機関では必要な特定医療をカバーできないような合理的な理由がある場合に、複数の医療機関を特定することがあり得ると考えられる。
- 申請時に、特定医療を受けることを希望する病院又は診療所、薬局等の名称等に関する事項を申請書に記載する。

※支給認定を行う自治体以外に所在する医療機関を特定することも差し支えないこととする。

第2部 パネルディスカッション 前半：パネリスト発言①「膠原病医療の最前線」

テーマ「ループス腎炎の治療」

演者：高崎芳成先生

〔順天堂大学医学部 膠原病内科 教授〕

- ・日本リウマチ学会 理事長
- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「難治性血管炎に関する調査研究班」：研究分担者

1. ループス腎炎の概要

それでは「ループス腎炎の治療」についてお話をさせていただきます。

最初にループス腎炎とはどのようなものかについてお話をしたいと思います。全身性エリテマトーデス（SLE）という病気は、頭から足先まですべてが病気に侵される可能性があります。例えば、脱毛や口内炎、光線過敏症や顔面の紅斑、肺や心臓を包んでいる膜に炎症をおこしたり、肺や心臓自体に炎症をおこしたり、腸の障害もあります。また、レイノー現象や関節炎など全身が侵される可能性のある病気なのです。そして、これからお話する腎臓に対する炎症が「ループス腎炎」と呼ばれます。ループス腎炎は全身性エリテマトーデスの最も代表的な内臓病変として考えられています。

ループス腎炎は免疫の異常とそれに引き続く血管の炎症でおこっていく病気です。自分の体の成分とそれに対する抗体（これを自己抗体と言います）が結合した免疫複合体という塊ができて、それが腎臓の糸球体と呼ばれる血管に沈着します。その結果その血管に炎症がおこり、血液をろ過するという重要な働きが壊れてしまうのです。そして治療しないで放置しておくで腎臓の機能が侵されて尿毒症という状態になってしまいます。

その治療には免疫の異常を改善して、炎症を抑えることが必要です。「免疫異常の改善」と「炎症の抑制」を同時に非常に強力に治療できるのがステロイドです。一方、免疫抑制薬は「免疫異常の改善」を治すお薬です。

2. SLE 患者の死因の動向

次にループス腎炎が全身性エリテマトーデスの患者さんにどのように関与してきたかというお話をします。順天堂大学膠原病内科 2,390 人の全身性エリテマトーデスの患者さんの 10 年生存率をみると、1955 年から 1975 年の 10 年生存率は 65%ですが、この 20 年は 95%以上に上昇しています。1975 年くらいまでは 3 割以上の人が 10 年くらいすると亡くなっていましたが、最近では 5%の患者さんしか亡くなっていません。これには診断技術と治療法の進歩が大きく寄与しています。

次に順天堂で解剖した 73 人の患者さんにおける過去および現在の死因についてみてみます。1960 年から 1984 年までの死因は尿毒症 37.5%、感染症 35.4%であり、尿毒症つまり腎臓機能の低下が直接の死因で最も多く、その次が感染症だったのです。また 1985 年から最近までの死因は尿毒症 6.3%、感染症 31.3%であり、つまり腎臓

自体の病変で死んでいく患者さんは非常に減り、感染症の状態は以前と同様です。

このようにみても、ループス腎炎は何も問題はないとお感じになるかもしれませんが、この73人の亡くなった患者さんを解剖して、内臓にどのような問題があって死に至ったかをみていくと、実は亡くなった方の95%にかなり重症のループス腎炎が存在していました。そしてループス腎炎の治療のために大量のステロイドを投与されたり、あるいは免疫抑制薬を投与されて、そのことによって感染症が誘発されて亡くなっているという実態があります。よって腎臓の病変自体は直接の死因として問題にならなくなったというものの、ループス腎炎の治療に関わる死というものが全身性エリテマトーデスの患者さんにとって今でも大きな問題なのです。したがってループス腎炎をどのように克服していくかということが、より良い患者さんの生活をもたらすために必要なことです。

3. ループス腎炎の病理組織型と治療

このループス腎炎には“良い腎炎”と“悪い腎炎”というものがあるのですが、その要因についてお話していきます。

ループス腎炎の予後に関わる重要な因子

- ◎腎炎の病理組織型
…炎症部位の広がり方など
- ◎腎炎発症の時期・再燃
- ◎抗リン脂質抗体

ここに挙げた三つの要因がループス腎炎の治りにくさに関係する要素です。その中で一番重要なものが腎炎の病理組織型です。どのような型の炎症が腎臓でおこっ

ているのが、治療薬に対する反応性に一番関係してきます。二つ目は腎炎発症の時期と再燃です。全身性エリテマトーデスは非常に多彩な病変がありますので、ある患者さんは発症した時すでに腎炎を持っていて、ある患者さんは最初に腎炎がなくて途中から腎炎を発症する人がいます。実は最初から腎炎を持っている人より途中から腎炎を発症するの方が、薬に対する反応性が悪い傾向にあり治療が難しくなります。また最初に腎炎があつて一旦寛解導入したけれども後からまた悪くなったという再発した例も、治療が難しくなる場合があります。三つ目は全身性エリテマトーデスの患者さんの中に抗リン脂質抗体という血栓症あるいは習慣性の流産を誘導することに関係している自分の体の成分（脂質）に対する抗体を持っていると、やはりループス腎炎が治りにくいと言われていました。

次に腎炎の病理組織の型と治療の話を行います。順天堂大学に登録している全身性エリテマトーデスの患者さんが2,039人いますが蛋白尿を持っていた人が85%くらいいます。その中で腎生検によって腎臓の組織を検査した216例の組織型をみると次の表のようになりました。

順天堂におけるループス腎炎の組織型

I 微小変化	23%
II メサンジウム増殖性	16%
III 巣状ループス腎炎	16%
IV びまん性ループス腎炎	25%
V びまん性膜性糸球体腎炎	18%
VI 進行性硬化性ループス腎炎	2%

この中でI、II、III、IV型の順番により悪い腎炎となり、その他にV型とVI型があります。III型とIV型は非常に激しい腎炎が

あり、V型も蛋白尿がたくさん出てしばしば問題になります。これらを合わせるとやはり50%くらいの患者さんが重症型の腎症を持っていることになります。

I型およびII型の場合は、治療によって腎機能の落ちない状態が15年くらいたっても続けられます。ところがIII型やIV型などの悪い腎炎の中には、治療に非常に抵抗してどんどん腎機能が落ちていくことが25年くらい前のデータでは見受けられました。またV型も最初は良いのですが、10年以上たつと腎機能が落ちてしまいます。III型・IV型・V型の腎炎はしばしば治療に抵抗して、腎機能が次第に低下していくということが以前から知られていたわけです。それを大きく変えたのは何でしょうか。

4. ループス腎炎の治療ガイドライン

1985年頃を境にループス腎炎の治療が大きく変わりました。下表に示すのは厚生労働省の研究班から出ているループス腎炎をどのように治療したらいいかというガイドラインです。日本の場合、基本的にはこの治療指針にそって治療されています。

この治療指針によると、I型およびII型のような軽症腎炎であれば、1日換算プレ

ドニンで40mgくらいの中少量以下のステロイドで治療を行います。III型およびIV型であれば基本的には体重1kgあたり1mgのステロイドをまず投与しなくてはなりません。しかしその中であきらかにIV型のようなものであれば、メチルプレドニン1gを3日間点滴で入れるステロイド大量静注（パルス）療法および免疫抑制療法を行います。さらにIV型の中でも活動性が高い場合やステロイドに対する反応性が悪い場合はシクロフォスファミド（エンドキサン®）を1カ月に1回（基本的には6回続ける）大量に点滴で入れるシクロフォスファミド大量間歇静注療法を行いなさいといっています。このような治療が1985年頃から積極的に行われるようになったのです。そして、その中で一番活躍しているのがステロイドパルス療法と、シクロフォスファミド大量間歇静注療法です。

III型もしくはIV型の重症腎炎の患者さんにステロイドの投与だけで治療すると腎機能が落ちてしまいます。また経口でのシクロフォスファミド（エンドキサン®）やアザチオプリン（イムラン®）という治療薬の服用もやや良いのですが、やはり腎機能が落ちていくのを防げません。しかしシクロフォスファミド大量間歇静注療法であれ

WHOの組織分類と治療指針

- IおよびII型 プレドニゾロン（PSL）換算で40mg/日以下のステロイドを投与【推奨A】
- IIIおよびIV型 プレドニゾロン60mg/日、もしくは体重1kgあたり1mg/日のステロイド大量投与【推奨A】
- IV型 ステロイド大量静注（パルス）療法および免疫抑制療法を行う【推奨A】
- 活動性の高いハイリスク群、特にステロイド治療抵抗群
シクロフォスファミド（CY）大量間歇静注療法（IVCY）の実施【推奨A】
- V型 プレドニゾロン40～60mg/日の中少量で治療する【推奨A】

ば、私たちの教室のデータでは6年くらいIV型腎炎の腎機能を落とさないで維持することができました。そういう意味ではシクロfosファミド大量間歇静注療法はループス腎炎の進行を非常に強く抑制することができたお薬なのです。

それでは、この治療法が完璧かという話になります。この治療法を始めたボンパス(Boumpus)先生のまとめた結果では、ステロイドパルス療法では60カ月(5年)くらいたつと50%くらいの方が腎機能不全に陥っていきます。しかしシクロfosファミド大量間歇静注療法を1カ月に1度、これを6回行くと8割弱の方は腎障害が認められませんでした。またシクロfosファミド大量間歇静注療法を3カ月に1回、これを2年間続けた人はさらに良い結果が得られました。ステロイドだけの治療法に比べると相当な差が出てきます。

しかしこれで良いのかというと、実は20%の方は腎障害をおこしてしまうのです。そしてもう一つの問題はこのシクロfosファミド(エンドキサン®)の治療を行うことによって卵巣機能不全や重症感染症をおこす確率が非常に高くなることです。子どもを産むことが非常に重要な若い年齢に発症する全身性エリテマトーデスという病気を考えると、そのことは非常に大きな問題なのです。感染に弱くなるということは命に非常に関係してきます。免疫抑制薬は感染によるリスクを高めて、さらに悪性腫瘍の誘発や卵巣機能不全のような副作用をおこしてしまうわけです。したがってこのような問題を解決するために私たちは新しい治療法が必要なのです。

5. ループス腎炎の新たな治療薬

新しい免疫抑制薬としては、ミコフェノール酸モフェチル(MMF:セルセプト®)、ミゾリビン(プレディニン®)、シクロスポリン(ネオーラル®)、タクロリムス(プログラフ®)のようなお薬があります。例えば、シクロスポリン(ネオーラル®)とタクロリムス(プログラフ®)はTリンパ球という特異な免疫担当細胞を抑制する作用を持っています。新しいタイプの免疫抑制薬はより特異的な効果を持ち、副作用も少ない傾向にあります。さらにこれまでの免疫抑制薬で効果が著しくなかったV型の腎炎にも有効性が認められます。

シクロfosファミド(エンドキサン®)とミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)のどちらの治療薬がよく効いたかを比べた論文では、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は同じくらいかさらによく効くという結果が得られました。そして副作用として無月経がシクロfosファミド(エンドキサン®)の治療で問題になるのですが、ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)ではこの副作用はほとんどありません。つまりこの新しいタイプの薬の中でもミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は効果が高く、しかも副作用が少ないということが言えます。

ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)が非常に有用な治療薬だということで、アメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会のループス腎炎の治療ガイドラインでは、基本的な治療としてシクロfosファミド(エンドキサン®)の大量間歇静注療法でもミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)でも良いといっています

が、現在はミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)を使った治療が主体になっています。また、このガイドラインでは始めにミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)で治療しても病気が良くならなければシクロフォスファミド大量間歇静注療法を行い、始めにシクロフォスファミド大量間歇静注療法をしても病気が良くならなければミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)を用いるというように、効果がなければそれぞれを入れ替えて治療を行うことを推奨しています。そして、もし改善したらミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)もしくはアザチオプリン(イムラン®)を用いて良い状態を維持することを勧めています。このように大きく治療の仕方が昔と変わってきています。

さらにこれらのお薬に加えてヒドロキシクロロキンというお薬の使用を推奨していますが、実はミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)もヒドロキシクロロキンも我が国では認可されていないため使えません。そのため日本リウマチ学会を中心として、これらのお薬を使用できるように公知申請をしていますが、ヒドロキシクロロキンは皮膚型のループスには2014年の暮れまでには認可されるかもしれませんが、まだミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は少し時間がかかりそうです。

このようにミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は副作用が少なく、シクロフォスファミド大量間歇静注療法と効果が同等であり良い治療薬なのですが、実はミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)でも15～20%の患者さんで十分な効果が得られません。

全身性エリテマトーデスの新たな治療法！

- 免疫抑制薬
 - ・ミゾリピン(ブレディニン®)
 - ・ミコフェノール酸モフェチル(MMF:セルセプト®)
 - ・シクロスポリンA(CyA:ネオール®)
 - ・タクロリムス(FK506:プロGRAF®)
- 免疫調節薬
 - ・プロモクリブチン
 - ・サリドマイド
 - ・ビンダリット
 - ・ヒドロキシクロロキン
- γ(ガンマ)グロブリン大量療法
- ホルモン剤
 - ・デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)

よって更なる治療薬が必要となりますが、二つの表に示すように、これだけたくさん新しい薬が開発されていると思ってください。関節リウマチの治療に用いられる生物学的製剤も含めて、新しい薬の開発が進んでいます。

6. まとめ

ループス腎炎は患者さんの予後に関与する重要な内臓病変です。ループス腎炎の治療は約30年前に飛躍的な進歩があり、予後は著しく改善しましたが、その効果は十分ではなく、副作用についてもまだ問題があります。そして最近、新しいタイプの免疫抑制薬が開発され、その有用性が確認されています。また世界ではミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)が標準薬となりつつありますが、我が国ではまだ認可されていません。しかし、これでもループ

ス腎炎の治療は十分ではなく、より高い効果と少ない副作用を目指して、現在多くの新薬の開発が進められているというお話を

して、私の講演を終わらせていただきます。ご清聴ありがとうございました。

全身性エリテマトーデスの新たな治療法 II

－生物製剤・低分子化合物－

- サイトカイン関連
 - ・抗 IL-10 抗体 (B-N10)
 - ・リコンビナント IL-11
 - ・CNTO-136 (抗 IL-6)
 - ・抗 TNF- α
 - ・抗 IFN- γ (AMG811)
 - ・抗 IFN- α
- B 細胞関連
 - ・LJP394
 - ・抗 CD20 抗体
(リツキシマブ、SBI-087、Ocrelizumab)
 - ・抗 BlyS 抗体 (ベリムマブ)
 - ・TACI (cyclophilin ligand interactor) -Ig
(Atacicept)
 - ・抗 BAFF 抗体 (LY2127399、A623)
 - ・anti-CD22 抗体 (Epratuzumab)
 - ・Proteasome 阻害薬 (Bortezomib)
- T 細胞関連
 - ・CTLA-4Ig (アバタセプト、LEA29Y)
 - ・抗 CD40L 抗体
(IDEC-131、BG9588、CDP7657)
 - ・Rapamycin
 - ・R788
 - ・CD4 T-Cell 調節薬 (CEP-33457)
 - ・抗 CD11a (Efalizumab)
 - ・抗 B7RP1 (AMG 557)
- 補体関連
 - ・抗 C5 抗体 (Eculizumab、h5G1.1)
- 抗原関連
 - ・DNase I
- その他の免疫調節薬
 - ・Laquinimod
 - ・Paquinimod
 - ・Medi-570 (Anti-ICOS)
 - ・KRP203 (Sphingosine-1-phosphate receptor antagonist)

まとめ

- ◎ループス腎炎は患者さんの予後に関与する重要な内臓病変
- ◎ループス腎炎の治療は約 30 年前に飛躍的な進歩があり、予後は著しく改善したが、その効果は十分ではなく副作用も問題
- ◎最近、新しいタイプの免疫抑制薬が開発され、その有用性が確認されている
- ◎世界ではミコフェノール酸モフェチル (セルセプト®) が標準治療薬となりつつあるが、我が国では認可されていない
- ◎より高い効果と少ない副作用を目指して、現在多くの新薬の開発が進められている

第2部 パネルディスカッション 前半：パネリスト発言②「膠原病医療の最前線」

テーマ「筋炎における間質性肺炎の治療」

演者：上阪 等先生

〔東京医科歯科大学大学院 膠原病・リウマチ内科 教授〕

- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患実用化研究事業）
「多発性筋炎・皮膚筋炎へのTK-98 薬事承認に向けた研究班」：研究代表者
- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「自己免疫疾患に関する調査研究班」
：研究分担者（多発性筋炎・皮膚筋炎分科会長）

1. 多発性筋炎・皮膚筋炎について

膠原病に含まれる筋炎

多発性筋炎・皮膚筋炎（日本に約2万人）

→免疫力が、筋肉や皮膚に牙をむいて
しまった状態です

- ・筋肉だけ：多発性筋炎（PM: polymyositis）
神経内科の先生は多発筋炎と呼びます
- ・両方：皮膚筋炎（DM: dermatomyositis）
- ・皮膚だけ：無筋症性皮膚筋炎
（amyopathic DM）

多発性筋炎・皮膚筋炎については、我が国には2万人くらいの患者さんがいらっしゃると思われています。多発性筋炎・皮膚筋炎を含めた膠原病の原因は自己免疫ですので、この病気は免疫力が筋肉や皮膚に牙をむいてしまった状態です。

筋肉だけがやられている場合を「多発性筋炎（PM）」と呼びますが、これを神経内科の先生は“性”を取って「多発筋炎」と呼ばれます。ですから患者さんがご自身の診断名をおっしゃっただけで、主治医が膠原病内科医なのか神経内科医なのか分かってしまうという病気でもあります。また筋肉と皮膚の両方がやられている場合は「皮

膚筋炎（DM）」と呼びます。なかには皮膚だけという方もおられ「無筋症性皮膚筋炎（Amyopathic DM）」と呼んでいます。

筋炎の症状

- ・だんだんと進む筋力低下で、疲れやすくなったり、力が入らなくなる
- ・特に胸に近い筋肉（近位筋）に症状が出やすい

筋肉	症状
咽頭や喉頭筋	飲み込みにくい しゃべりにくい
頸筋	頭が枕から持ち上がらない
上肢筋	髪の毛をとかせない 高所のものが取れない
下肢筋	しゃがんだ状態から立てない 階段が昇りにくい

さて、筋炎の症状は「過激な運動後に普通の人を感じるような、脱力状態が普段からある」と患者さんはおっしゃいます。特に指先などではなく、体に近い肩や太ももの部分に症状が出やすいといわれています。また、喉の筋肉がやられて飲み込みにくくなったり、話しにくくなったりします。首の筋肉がやられると、寝ていて頭を枕か

ら持ち上げにくくなります。また腕の筋肉が弱くなると、髪の毛をとかしにくくなったり、重いものを持ち上げにくくなったり、高いところのものを取れなくなったりします。そして足の筋肉が弱くなると、しゃがんでしまうとそこから何かにつかまらなさと立ち上がれなくなったり、階段が昇りにくく降りにくくなったりします。



ヘリオトロープ

筋肉以外の症状として、皮膚筋炎では皮膚に炎症がおきて発疹ができます。上瞼（まぶた）にできるのはヘリオトロープ疹と呼ばれます。ヘリオトロープというのは紫色の花の名前です。これほど紫色の皮疹はみたことがないですが、外国の方は紫色になる人もいますようです。また指や他の関節の外側に出るかさつきや発疹をゴットロン徴候やゴットロン丘疹と呼びます。その他、首周りの日に当たるところが赤くなるV兆候、ショールをかける部分が赤くなるショール兆候などもあります。また“機械工の手”といいますが、手がガサガサになることがあります。女性は特に冬場に洗い物をしていると手がガサガサになる場合が多いと思いますが、それが夏でもおこります。また男性にもおこり、特に洗い物をしないのおこります。この手のガサつきが

まるで機械をいじっている機械工の手のようにだということで、この名があります。

それ以外に、肺にも間質性肺炎という炎症をおこしてきます。また関節が痛くなる関節炎もおこります。ですから、私はこの病気はいつも動いている所（筋肉・肺・皮膚・関節）に炎症がおきてくるのではないかと考えています。さらに癌や肉腫の合併が多いと言われています。特に、お子さんではなく、大人の皮膚筋炎に多いので、よく調べることが必要となります。

2. 間質性肺炎について

本日のテーマとなっている間質性肺炎についてです。肺に空気が入っていくと、空気は最終的に肺の末端のあぶくのような小部屋の「肺胞」と呼ばれるところにたどりつきます。その肺胞に毛細血管が来ていて、そこで空気中の酸素が血液中に取り込まれます。肺胞と肺胞の間の壁を「間質」と呼び、ここを酸素が通ります。この間質に炎症がおきて、壁が壊れていくのが間質性肺炎です。間質性肺炎は普通の肺炎ではないので、痰は出ませんが咳が出ます（空咳）。そして壁が厚くなってくると、酸素を血液中に取り込みにくくなってるので息苦しくなります。

怖い病気ですが、特に怖いものに急速進行型があります。これは治療をしても短期に致命的となることが多いと知られています。そして急速進行型は筋炎の中でも無筋症性皮膚筋炎の患者さんに多いといわれています。正常では、レントゲン撮影で肺は黒く映りますが、間質性肺炎になると肺は

真っ白になります。これは酸素交換ができないことを示します。

急速進行型

- ・治療しても短期で致命的となることが多い
- ・皮膚炎だけの患者さん(無筋症性皮膚筋炎)ないし筋症状の少ないDM患者さんに多い

※今の厚生労働省認定基準では
無筋症性皮膚筋炎は診断不能



2015年からの認定基準
皮膚炎のみでも生検検査をすれば診断可能

さて、現在の厚生労働省の認定基準では無筋症性皮膚筋炎を診断できません。そのため難病指定を受けられません。難病指定を受けられないにも関わらず、致命的になってしまうということが非常に問題でした。そこで住田先生の研究班(自己免疫疾患に関する調査研究班)の中で厚生労働省に申し入れて、2015年からの認定基準では皮膚炎だけの症状でも、皮膚の生検検査をすれば診断できるようになっています。ですから、これからは無筋症性皮膚筋炎も難病に指定されることとなります。

3. 間質性肺炎の治療について

筋炎の治療薬

1. 副腎皮質ステロイド薬
2. 免疫抑制薬
副腎皮質ステロイドが効果不十分、
使えない、減量で疾患が再燃する場合
3. その他
免疫グロブリンなど

多発性筋炎・皮膚筋炎の治療には、まず副腎皮質ステロイド薬を使います。そして

副腎皮質ステロイド薬の効果が不十分、または副作用があって使えない、またはステロイド薬を減量すると病気が悪くなってしまふような場合には免疫抑制薬を使います。その他にも免疫グロブリンという特殊なお薬がありますが、本日は割愛させていただきます。このように筋炎の治療は、まずは副腎皮質ステロイド、そして効果が不十分であれば免疫抑制薬という治療法が一般的なのですが、この多発性筋炎・皮膚筋炎に伴う間質性肺炎では、この治療法ではいけません。

急速進行型の間質性肺炎をステロイドだけで治療した場合について、患者さんの生存率を千葉大学の縄田先生たちが報告したデータをみると、多発性筋炎の患者さんの1年生存率は90%でしたが、皮膚筋炎の患者さんの1年生存率は50%でした。皮膚筋炎の中には無筋症性皮膚筋炎の方が含まれており、短期に致命的となることが多いということです。しかも20人中11人は11週の間亡くなっており、非常に早い経過で患者さんが亡くなってしまいます。

先ほどステロイドが不十分なときは免疫抑制薬を追加すると言いました。それでは免疫抑制薬を追加すればどうかということですが、ほとんど効果がありません。多発性筋炎の患者さんはまだ良いのですが、皮膚筋炎の患者さんの場合は免疫抑制薬を追加投与しても、急速進行している場合は半分くらいの患者さんが3カ月以内に亡くなってしまいます。よって、これまでの治療法ではいけないのです。

免疫抑制薬同時投与

◎高用量ステロイド

◎免疫抑制薬

- ・プロGRAF（ないしネオール）
または
- ・エンドキサン

※免疫抑制薬2つを使うと「カクテル療法」と呼ばれますが、1つの場合との優劣はわかりません

それではどうしたら良いのかということを見ていくと、実は免疫抑制薬とステロイドと一緒に始めれば良いことが分かってきました。急速進行性間質性肺炎を合併した多発性筋炎と皮膚筋炎の患者さん34人のデータをみると、ステロイド単独で2週間以上経ってから効果がないので免疫抑制薬の併用を開始した場合の生存率は50%くらいでした。この例でも亡くなった9人の方の多くが1年以内に亡くなっており、そのうち6人は8カ月以内に亡くなっています。ところが最初から免疫抑制薬とステロイドを同時に始めると良い結果が得られました。

さて免疫抑制薬を同時に始める場合に、どのような免疫抑制薬を使うかという点、タクロリムス（プロGRAF®）ないしシクロスポリン（ネオール®）、またはシクロフォスファミド（エンドキサン®）という薬です。ステロイド+タクロリムス（プロGRAF®）、ステロイド+シクロスポリン（ネオール®）、またはステロイド+シクロフォスファミド（エンドキサン®）ですが、施設によってはステロイド+タクロリムス（プロGRAF®）+シクロフォス

ファミド（エンドキサン®）の3つの薬を一緒に使うことがあり、これを「カクテル療法」といいます。ただし、3薬と2薬の組み合わせのどちらがより良いのかはまだ分かっていません。

4. 医師主導治験による保険適用獲得

医師主導治験 part 1

◎ステロイドとプロGRAFの同時開始

※本部：東京医科歯科大学

多施設のご協力

⇒多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する
間質性肺炎に保険適用獲得！

私たちは二つの薬を同時に使うと良いということに注目して、医師主導治験を行いました。すなわちタクロリムス（プロGRAF®）を製薬会社から供与を受けて、本部を東京医科歯科大学に置きつつ、多大な多施設のご協力をいただいて、この予後の悪い患者さんにステロイドとタクロリムス（プロGRAF®）を同時投与したらどうなるかという治験を行いました。

ステロイドを先に投与してタクロリムス（プロGRAF®）を後から投与すると生存率は約50%というお話をしましたが、ステロイドとタクロリムス（プロGRAF®）の同時投与を行ってみると1年後におよそ90%くらいは命を落とさないという結果が得られました。多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎にはタクロリムス（プロGRAF®）が保険適用になり、私たち膠原病内科医が他科の先生たちとも協力して、この保険適用を得たということになります。

医師主導治験 part II

- ◎初回治療患者さんの筋力低下に対する分岐鎖アミノ酸投与
- ※本部：東京医科歯科大学
多施設のご協力
- 支援：厚生労働科研委託費

実は今、私たちはもう一つ医師主導治験を行っているのでご紹介させてください。多発性筋炎・皮膚筋炎の患者さんは筋力低下がおきます。これはステロイドの副作用でもおきますし、病気自体でもおきます。その患者さんに分岐鎖アミノ酸を使おうとしています。分岐鎖アミノ酸はスポーツドリンクにも含まれています。実際はスポーツドリンクを飲むだけではダメなのですが、分岐鎖アミノ酸の量を増やして患者さんに飲んでいただくことで筋力をつける治験です。治験が始まって、ご協力いただける患者さんがいらっしゃいましたら、是非ご協力いただきたいと思います。

プログラフ服用の際の注意

- ◎一日2回12時間位空けて服用
- ◎服用直前の採血で、適切な量を決めてもらう（トラフ値）
- ◎採血検査で副作用を厳密にチェック
…とくに腎臓の機能
(クレアチニンが上がる)
- ◎チェックしていれば沢山飲んでいても心配ない

さてタクロリムス（プログラフ®）服用の際の注意ですが、まず1日2回服用します。タクロリムス（プログラフ®）は1日1回という治療法もあるのですが、この場合は効果を求めて1日2回飲みます。また、

服用の直前に採血をして、薬の濃度を測りどれくらいの薬量が適量かを決めます。この濃度を「トラフ値」といいます。

トラフという英語は、波が来て次の波が来るまでの谷の部分の意味します。薬を飲むと血中濃度が上がります。その後は徐々に血中濃度が下がってきて、次の薬を飲むとまた血中濃度が上がります。よって谷間の部分はお薬を飲む直前で、この時の薬物濃度や採血などでわかる副作用で薬量が決まります。副作用としては特に腎臓の機能が重要です。クレアチニンが上がってしまっているので、それが上がらないようにします。副作用さえチェックしていれば何錠飲んでもそれほど心配はありません。私の患者さんで1日に12カプセル飲まれた方がいましたが、全く副作用なく病気は良くなりました。

5. 筋炎に合併する間質性肺炎での注意

筋炎に合併する間質性肺炎で注意したいこと

【患者さん】

まぶたや関節外側に皮膚症状があり、痰のない咳や息切れがあったら要注意

【医者】

早期発見と急速進行型、ないしそれを疑う場合に早期からの正しい治療

患者さんはまぶたや関節外側などに皮膚筋炎に特徴的な皮膚症状があって、痰の出ない空咳があったり息切れがあったら、間質性肺炎を疑い、かなり注意しなければいけません。また医者のほうは間質性肺炎を早く発見して、特に急速進行型を疑う場合には早くから正しい治療をしなければいけ

ません。

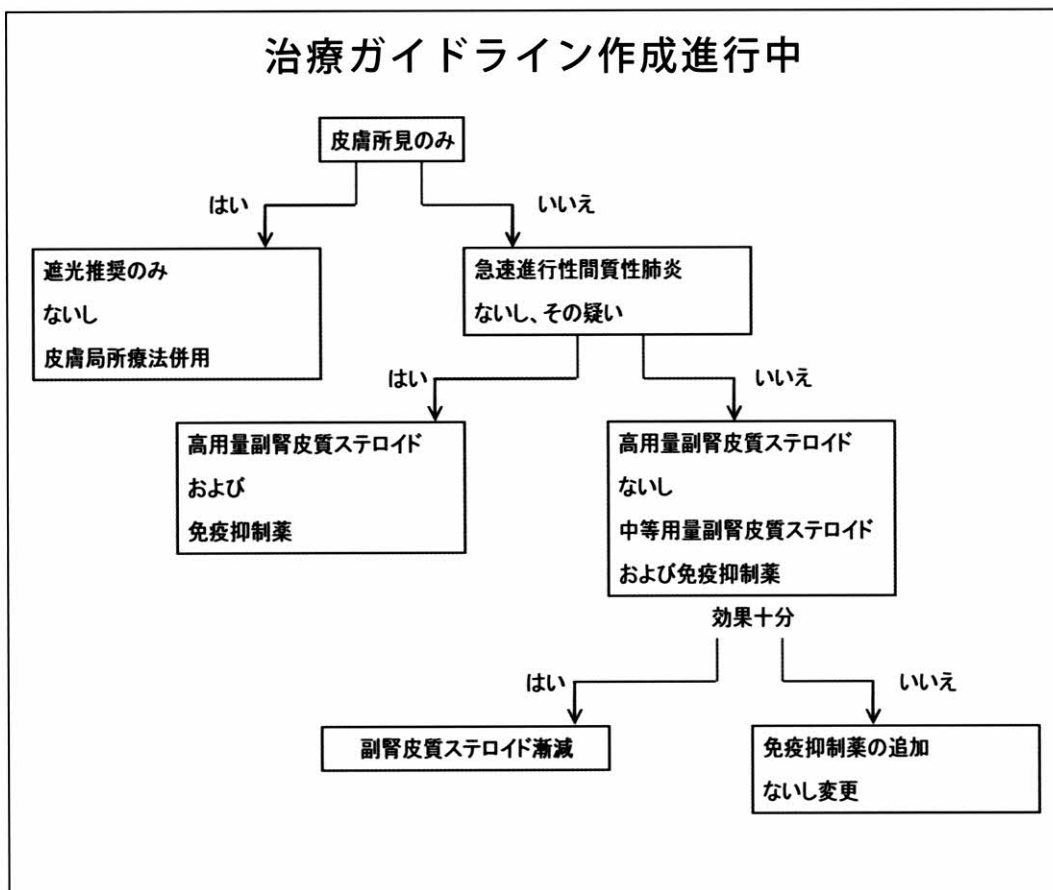
私たちは住田先生の厚生労働省の研究班（自己免疫疾患に関する調査研究班）の中で下図のようなガイドラインを作っています。このガイドラインでは、皮膚症状のみの時には原則として皮膚だけの治療をします。急速進行型間質性肺炎ないしその疑いがある時には副腎皮質ステロイド及び免疫抑制薬の治療を行います。このようなガイドラインを先生方に配って、正しい治療をすぐにももらえるようにということを考えています。

6. まとめ

筋炎における間質性肺炎（まとめ）

1. 急速進行型は膠原病の中で最も悪い病態のひとつ
2. 解決法がわかりつつある
3. 時間が勝負

皮膚筋炎に伴う急速進行型間質性肺炎は膠原病の中で最も悪い病態のひとつです。しかし解決法がわかりつつあります。ただし“時間が勝負である”ということですので、このことを、患者さんにも医者にも一所懸命にお伝えしていこうと思っています。



第2部 パネルディスカッション 前半：パネリスト発言③「膠原病医療の最前線」

テーマ「膠原病に伴う肺高血圧症の治療」

演者：川口鎮司先生

〔東京女子医科大学 リウマチ科 臨床教授〕

- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「自己免疫疾患に関する調査研究班」：研究分担者
- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン
作成事業研究班」：研究分担者

1. 肺高血圧症について

東京女子医科大学の川口です。私は防衛医大を卒業した後にピッツバーグ大学に留学いたしました。ピッツバーグ大学には当時から強皮症を非常に専門に扱っている施設があり、私の卒業以来のライフワークは実は全身性強皮症です。ただ本日は「膠原病に伴う肺高血圧症」ということで、膠原病の中でどのような疾患に肺高血圧症が合併してくるかということ全体をお話していきたいと思っております。なぜ強皮症を専門としてきた私が肺高血圧症の話をするかといいますと、強皮症に肺高血圧症が非常に多く合併するという事実と、強皮症に合併した時に現在でも難治性だということと、肺高血圧症に使えるお薬が非常に増えてきた現在においても、やはり治療が難しい疾患であるということをお話させていただきたいと思っております。

肺高血圧症という病名は聞いたことがないという方はいらっしゃると思います。それほど頻度の高い合併症ではありません。肺高血圧症が膠原病に合併するのは数%から多くても10%くらいと考えられています。まず肺高血圧症の定義についてですが、それは簡単です。

肺高血圧症の定義

肺高血圧症 (PH) とは、肺動脈圧の上昇を認める病態の総称である

- ◎安静臥位での平均肺動脈圧 (mean pulmonary arterial pressure, mPAP) が 25mmHg を超える場合
 - ◎運動負荷にて平均肺動脈圧 (mPAP) が 30mmHg を超える場合
 - ◎肺疾患、睡眠時無呼吸症候群、肺泡低換気症候群では平均肺動脈圧 (mPAP) が 20mmHg を超える場合
- (肺高血圧症治療ガイドライン2006年改訂版)

一般に血圧と呼ばれるのは腕で測る“体血圧”です。ところがこの場合の血圧は肺動脈圧です。平均肺動脈圧を測るのは厄介で外来では測れません。多くは入院していただいて心臓カテーテルという検査を行わなければいけません。血管の中にカテーテルを入れて肺の特殊な圧を測って、上表のようにある程度以上であれば肺高血圧症と定義されます。その診断基準はいろいろありましたが、現在多く用いられているのはフランスのニースで行われた2013年の肺高血圧症のシンポジウムで決められたもので、平均肺動脈圧 25mmHg 以上というものです。

二一歳の肺高血圧(PH)診断基準案(2013年)

平均肺動脈圧：25mmHg 以上

※肺動脈性肺高血圧症

肺動脈楔入圧 15mmHg 以下

※境界型肺高血圧症は定義しない

20mmHg < 平均肺動脈圧 < 25mmHg

…定期的な検査にて経過観察

上表のように、この診断基準案では肺動脈圧を心臓カテーテル検査で測って25mmHg 以上あれば、肺高血圧症と診断することになります。ただし膠原病のためには、もう少し低く20mmHgを超えてきたら要注意だということも定義するという考え方と、そこは定義しないで先生方が判断するという考え方があり、あいまいなことが言われていました。

5年に1回このような肺高血圧症の会議が開かれており、2008年のダナポイント会議では肺高血圧症の臨床分類が作られました。私が本日お話しする膠原病の肺高血圧症は、臨床分類では“肺動脈性肺高血圧症(PAH)”という難しい言い方になります。ただしすべてが肺動脈性肺高血圧症ではなく、膠原病は間質性肺炎という肺の病気を合併することがありますので、間質性肺疾患による肺高血圧症の場合もあります。よって私の本日の話は、広く膠原病に伴う肺高血圧症全体のお話をいたします。

2. 膠原病に伴う肺高血圧症について

日本の膠原病患者における肺高血圧症の合併頻度について、厚生労働省の班会議の調査結果をみてみます。肺高血圧症はやはり珍しい病気ですので、どのような患者さんに肺高血圧症がおきてくるかを知ること

は、我々医者にとっては非常に重要な鍵なのです。混合性結合組織病(MCTD)ではある程度高頻度で10人に1人くらいは合併すると考えられています。この合併は発症初期からあるわけではなく、途中から肺高血圧症を合併してきます。強皮症では10～15人に1人、全身性エリテマトーデスでは20人に1人くらいに合併するかもしれません。

肺高血圧症を伴う膠原病

- ◎混合性結合組織病(MCTD)
- ◎全身性強皮症(SSc)
- ◎全身性エリテマトーデス(SLE)
- シェーグレン症候群
- 血管炎
- 多発性筋炎、皮膚筋炎

肺高血圧症を合併するのは、この3つの疾患がほとんどです。筋炎にも合併することはありますが非常に珍しいと思います。よって肺高血圧症を伴う膠原病は、混合性結合組織病(MCTD)、全身性強皮症(SSc)、全身性エリテマトーデス(SLE)であって、シェーグレン症候群、血管炎、筋炎にも合併しますが非常に珍しいです。また関節リウマチの合併もあると教科書には書いてありますが、東京女子医大では7,000人くらいの患者さんを診ていて、今のところ肺高血圧症の合併というのはほとんどありません。

次に東京女子医大での合併頻度をみてみます。一番合併頻度が多いと思われる混合性結合組織病では、入院で治療した最近の54例では先ほどの厚生労働省の報告よりも多く、およそ20%の患者さんに肺高血圧症が合併していました(54人中11人)。

合併頻度としては少し多いです。これは混合性結合組織病の患者さん全員を調べるわけにはいきませんので、入院してきた患者さんだけで調査しているので少し多いのですが、少なく見積もっても10%くらいは合併するのではないかと考えています。また、私の専門の強皮症の患者さん431例について入院してきた時に調べたところ、約10%の方が肺高血圧症を合併していました(431人中40人)。これについてはいろんな報告で人種を超えて同様と思っています。米国では2割という時もありますが、日本ではどの施設でも10%くらいの合併頻度です。全身性エリテマトーデスではどうかというと、東京女子医大では約4%の合併頻度でした(485人中18人)。

日本における肺高血圧症を伴う膠原病

- ◎混合性結合組織病：合併頻度10～15%
10,146名が登録
- ◎全身性強皮症：合併頻度5～10%
約20,000名が登録
- ◎全身性エリテマトーデス：合併頻度2～5%
60,122名が登録

ただし、これは決して少ない人数ではないと思います。上表のように、特定疾患として登録している患者さんは2012年度では、混合性結合組織病が10,000人くらい、強皮症が20,000人くらい、全身性エリテマトーデスが60,000人くらいです。よって肺高血圧症を合併している方は、混合性結合組織病では1,000人くらい、強皮症でも1,000人くらい、全身性エリテマトーデスでは2,000人あるいは3,000人おられるかもしれません。先ほど肺高血圧症は珍しい病気と言いましたが、膠原病関連の患者さんだけでも、日本中に4,000

～5,000人いることになります。肺高血圧症で最も問題になっている病気は“特発性”といわれる循環器の先生が扱う病気ですが、その患者さんは実は1,000人しかいないのです。ですから肺高血圧症の中で最も多いだろうと予測されているのは、実は膠原病に関連する肺高血圧症です。ですから我々はこの疾患を見落としてはいけない。早期に診断しなければいけないのです。

3. 肺高血圧症の早期診断方法

それではどのように肺高血圧症を早期に診断するのかについてお話します。本日は治療がテーマなのですが、早期診断は治療のためにも非常に大切なことです。

肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の早期診断方法

- (1) 労作時息切れなどの自覚症状がない場合
 - ・心臓超音波検査での推定右室収縮期圧 (eRVSP) が40mmHg未満⇒PAHなし
 - ・eRVSPが40mmHg以上
⇒再度eRVSPが40mmHg以上かつ
血液検査でNT-proBNP増加 または
呼吸機能検査で%DLco低下
⇒右心臓カテーテル検査
- (2) 間質性肺炎あるいは心筋障害を除外し、息切れなどの自覚症状がある場合
 - ・eRVSPが30mmHg未満⇒PAHなし
 - ・eRVSPが30mmHg以上40mmHg未満
⇒血液検査でNT-proBNP増加 または
呼吸機能検査で%DLco低下
⇒右心臓カテーテル検査
 - ・eRVSPが40mmHg以上
⇒右心臓カテーテル検査

血圧計で測る体血圧とは違って、心臓カテーテルで測る肺動脈圧は相当ハードルが高いです。心臓の血管にカテーテルを入れ

る検査は簡単にはできません。よって心臓カテーテルを行うべき患者さんをスクリーニングすることは非常に重要です。東京女子医大では強皮症および混合性結合組織病に関しては、全く症状のない時に全例を心臓の検査をします。これは心臓超音波検査で痛くはありませんので、スムーズに受けてくださると思います。表に示したように息切れなどの自覚症状のない場合と自覚症状のある場合（間質性肺炎や心筋障害での息切れを除外して）に分けて、心臓超音波検査だけではなく、呼吸機能検査（%DLco）と血液検査（BNP）という心臓の検査を行います。これらの検査は簡単にできます。これらの検査結果を合わせて異常値があった場合には心臓カテーテルの検査をお勧めしています。この方法でスクリーニングを行うと、約6割の患者さんに肺高血圧症がみつかってきます。残りの4割の方は少し高いけれども平均肺動脈圧が25mmHgを超えない方です。平均肺動脈圧が25mmHgを超えないけれどもかなりそれに近いですから、1年に1回の心臓カテーテルはハードルが高いので、少なくとも1年に1回は痛くない心臓超音波検査をしていくことで非常に早期に肺高血圧症を発見できるようになってきました。

4. 膠原病に伴う肺高血圧症の治療

肺高血圧症の治療は非常に進歩しました。実は治療が進歩したので診断が進化したのです。例えば、20年前に膠原病内科の先生が肺高血圧症と診断しても治療方針がなかったのです。診断して治療したいと思っても治療の作戦がありませんでした。ところが今は多くの治療方法がみつかって

きました。

肺高血圧症発症に関与する3大経路

- ①エンドセリン経路
- ②一酸化窒素経路
- ③プロスタサイクリン経路

肺血管にはエンドセリン、一酸化窒素、プロスタサイクリンという3つの物質があります。悪玉がエンドセリンで、善玉が一酸化窒素とプロスタサイクリンです。よってエンドセリンをブロックするか、一酸化窒素とプロスタサイクリンを増強したり加えてあげれば治療になるのではないかというのが、この20年間の研究の成果です。このエンドセリンを見つけたのは日本人です。

肺高血圧症の治療薬

- ◎免疫抑制薬
 - ・副腎皮質ステロイド
 - ・シクロフォスファミド、アザチオプリン
- ◎血管拡張薬
 - ・カルシウム拮抗薬、ARB
 - ・プロスタグランジン
ベラプロスト
(プロサイリン[®]、ベラサスLA[®])
エポプロステノール (フローラン[®])
 - ・エンドセリン受容体拮抗薬
ボセンタン (トラクリア[®])
アンプリセンタン (ヴォリブリス[®])
 - ・ホスホジエステラーゼ5阻害薬
シルデナフィル (レバチオ[®])
タダラフィル (アドルシカ[®])
 - ・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬
リオシグアト (アデムパス[®])

この三つの経路に、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬、プロスタグランジンが対応します。レバチ

オは実はバイアグラのことで、一酸化窒素の分解を抑えて血管を拡張させてくれます。また可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアト（アデムパス®）が2014年から新たに日本で使えるようになり、2015年になると膠原病の肺高血圧症でも保険適用になります。表に示したこれだけの薬が実はこの7年間に出てきたのです。肺高血圧症の治療は非常に進歩しました。

循環器学会などの学会や厚生労働省の研究班などの合同研究班で作ったガイドラインでは、膠原病性の肺高血圧症には活動性があると思えば免疫抑制療法を行い、活動性がなければ前記の薬を適宜加えていくことになっています。このガイドラインの段階では一つ一つを加えていこうということだったのですが、現在では全部同時に加えるのが一番良いということが分かってきました。

SLE、MCTD に伴う PAH 治療

◎副腎皮質ステロイド薬、シクロフォスファミドによる免疫抑制療法が有効である症例が存在する

※シクロフォスファミド静注
（4週間間隔で3回）

+内服副腎皮質ステロイド薬

※ボセンタン（トラクリア®）またはアンブリセタン（ヴォリブリス®）
シルデナフィル（レバチオ®）またはタダラフィル（アドシルカ®）

※シクロフォスファミド終了後より、アザチオプリンを併用する

全身性エリテマトーデスおよび混合性結合組織病に合併する肺高血圧症の治療には、まず免疫抑制療法が非常に効きます。

ステロイドとシクロフォスファミド（エンドキサン®）を使ってまず免疫抑制療法を行い、その後にあるいは同時にエンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタンやアンブリセタン）もしくはホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィルやタダラフィル）を加えて、最終的にシクロフォスファミドは長期に使えませんので、アザチオプリン（イムラン®）に変更して免疫抑制療法を継続していくという治療を推奨しています。

全身性強皮症に伴う PAH 治療

◎免疫抑制療法の有効性は低い

- ・ベラプロスト徐放薬
（プロサイリン®、ベラサス LA®）
- ・ボセンタン（トラクリア®）
- ・シルデナフィル（レバチオ®）または
タダラフィル（アドシルカ®）

・エボプロステノールの導入

強皮症に関しては残念なことに全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病と違って免疫抑制療法が効きません。その結果、治療方法はシンプルになり、プロスタグランジンとエンドセリン受容体拮抗薬とホスホジエステラーゼ5阻害薬を1個ずつ加えていくことになります。また2014年中にこれらの3剤を全部同時に加えるほうがさらに生命予後を良くしたという研究結果が出てくる予定です。

なぜ免疫抑制療法が効く群と効かない群があるのかというと、病態が違うということが少しずつ分かってきました。血管炎が強い病態である全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群は免疫抑制療法と肺血管拡張薬の併用が有用であり、線維化が強い病態である強皮症や混合性結合組織病の

一部は免疫抑制療法が効きません。

2002年における混合性結合組織病患者の予後に対する肺高血圧症の合併の影響をみてみます。このデータは厚生労働省の当時の班会議を含めて近藤啓文先生が発表されたものですが、免疫抑制療法を使うと10年生存率が50%程度でした。一方、1996年における海外のデータですが、強皮症で肺高血圧症を合併すると5年生存率は残念ながら非常に少ないという結果でした。これが私の20年前の印象です。

肺高血圧の薬が7～8年前から使えるようになった現在、5年生存率はどんどん上がり、膠原病に伴う肺高血圧症の場合は40～50%となっています。その中でも全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病に伴う肺高血圧症で免疫抑制療法が効くような症例では非常に予後が良くなっています。ただし、エンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ5阻害薬などの肺血管拡張薬が出てきても、強皮症の場合は免疫抑制療法が効かず、残念ながらなかなか上手くいかないのが現状です。

一番新しい2012年の杏林大学と慶応大学が共同で出された論文によると、3系統の治療薬（プロスタグランジン・エンドセリン受容体拮抗薬・ホスホジエステラーゼ5阻害薬）にて併用治療を行った場合、膠原病に伴う肺高血圧症では上手く免疫抑制療法を使うと5年生存率は80%となっており、そう簡単には亡くなる疾患ではなくなってきたというデータが出てきています。

また東京女子医科大学のデータは本日お出しませんが非常にこれに似ていて、強皮症の場合の生存率は今までのデータでは右肩下がりでしたが、止まるようになって

きたデータが出てきました。それが今後未来に向けて「アップフロント療法」といいますが、1剤ずつではなく3剤併用を同時に行っていくという治療が非常に鍵なのだろうと考えています。

5. まとめ

まとめ

- ◎全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病に伴う肺高血圧症は、免疫抑制療法が有効なことが多い。
- ◎全身性強皮症に伴う肺高血圧症は、免疫抑制療法の適応はない。
- ◎近年、肺動脈に対する血管拡張薬が数多く開発され、肺高血圧症に有効である。
- ◎生命予後は飛躍的に改善してきている。

全身性エリテマトーデスおよび混合性結合組織病に伴う肺高血圧症では免疫抑制療法が非常に効き、現在予後は良くなっています。このことは以前からいわれていたことでした。強皮症に伴う肺高血圧症に関しては免疫抑制療法の適応はなく相変わらず難しいのですが、様々な種類の治療薬が日本でも使えるようになってきて、同時に併用していくことで対応できると思われるます。また手遅れにならないうちに早期発見して早期治療していくことが非常に重要であり、生命予後が飛躍的に改善しています。

5年後にこのような講演会があれば、これほど良くなりましたというデータがお出しできるのではないかなと思っておりま。ご清聴ありがとうございました。

第2部 パネルディスカッション 前半：パネリスト発言④「膠原病医療の最前線」

テーマ「シェーグレン症候群の治療」

演者：住田孝之先生

〔筑波大学 医学医療系 内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）教授〕

- ・日本シェーグレン症候群学会（理事長 平成 20 年 4 月～平成 26 年 9 月）
- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「自己免疫疾患に関する調査研究班」：研究代表者

1. シェーグレン症候群について

私は筑波大学の内科に所属していますが、もう一つの顔があります。現在、厚生労働省の研究班として政策研究事業と実用化研究事業が動いています。政策研究事業は診療ガイドラインを作るという使命と皆さまが申請されます臨床調査個人票を作る使命があります。私たちの「自己免疫疾患に関する調査研究班」の対象疾病は、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、成人スティル病の四つです。その中で全身性エリテマトーデスは山本先生が分科会のリーダーで、多発性筋炎・皮膚筋炎は上阪先生が分科会のリーダーをされています。成人スティル病の分科会には高崎先生や川口先生が入っておられます。また血管炎に関しては有村先生が主任研究者であります。本日この場にいる6名が自己免疫疾患の診療ガイドライン、臨床調査個人票、重症度分類を提言していくメンバーとなっています。

本日、私はシェーグレン症候群のお話をさせていただきます。まずは疫学についてです。シェーグレン症候群は膠原病の一つで、原因不明の自己免疫疾患です。他の膠原病を伴わない一次性と、他の膠原病に合併する二次性に分かれます。一次性と二次性の割合はおおよそ2対1です。男女比は

シェーグレン症候群

- (概念) 膠原病の一つ
- (病因) 原因不明の自己免疫疾患
- (分類) 一次性的シェーグレン症候群
(腺病変：腺外病変 = 7 : 3)
二次性的シェーグレン症候群
一次性的：二次性的 = 2 : 1
- (疫学) 男女比 1 : 17.4
平均年齢 60 ± 15.2 歳
- (主な症状) ドライアイ・ドライマウス・
多関節炎

1対17.4です。ここまで細かく書くのは2011年に2010年の患者さんを対象として一次疫学調査を行った結果だからです。また患者さんの年齢は60歳前後です。これは発症年齢ではなく、現在の患者さんの年齢です。症状としてはドライアイ、ドライマウス、多関節炎が三つの特徴です。患者数は2010年の調査では66,317人で、7万人弱ということですが、厚生労働省の指定難病の定義は0.1%以下(12万7千人以下)ですので、現時点でシェーグレン症候群は指定難病の基準を満たしています。

臨床症状は多彩ですが、唾液腺や涙腺が壊れますので、唾液がでないドライマウス、涙液がでないドライアイが共通症状です。それだけでなく全身の臓器病変がおきてきます。再発性紅斑のような皮疹、末梢神経

症や中枢神経症状、リンパ節病変、慢性甲状腺炎、心膜炎・胸膜炎、間質性肺炎、自己免疫性肝炎、膵炎、糸球体腎炎、レイノー現象などがあります。関節リウマチと鑑別しなければいけない多発関節炎もおこします。これらの一つ一つをお話できませんが、全身疾患であるのご理解いただけるといいかと思います。

主な症状として共通なものは、腺症状として口が渇く口内乾燥症（出現頻度 70～80%）、涙が出ないためにおこる乾燥性角結膜炎（60～70%）、耳下腺腫脹（30～50%）、萎縮性胃炎（50%）のような症状があります。腺外症状としては発熱（10～30%）、関節炎（30～50%）、レイノー現象（20～30%）、皮膚血管炎（環状紅斑）（20%）、全身リンパ節腫脹（30%）、間質性肺炎（20～25%）、中枢神経障害（5～20%）、高粘度症候群（クリオグロブリン血症）（15%）など、膠原病に共通の症状も結構みられます。

二次性のシェーグレン症候群は他の膠原病を合併するわけですが、合併頻度が一番多いのは関節リウマチの 38.7%です。シェーグレン症候群は関節が腫れてドライアイやドライマウスがありますが、関節リウマチと鑑別しないといけない疾患であり、関節リウマチを合併することのある病気でもあります。その他の合併する病気としては全身性エリテマトーデス（22.2%）、強皮症（13.2%）と続いています。

2. シェーグレンの検査および診断基準

シェーグレン症候群の検査所見として、一般検査所見は診断に大事なものですが、免疫グロブリンが増えていたり、リンパ

シェーグレン症候群の検査所見

〔一般検査所見〕

・赤沈亢進	60-80%
・高ガンマグロブリン血症 (IgG,IgA)	60-80%
・クリオグロブリン血症 (IgM,IgG)	5-10%
・貧血	30-60%
・白血球減少	30-60%
・血小板減少	< 10%
・CRP 陽性	多くはない

〔自己抗体陽性率〕

・抗核抗体	66-80%
・リウマトイド因子	60-80%
・抗 Ro (SS-A) 抗体	80%
・抗 La (SS-B) 抗体	35%
・抗 M3R 抗体	14-50%
・抗 RNP 抗体	8-15%
・抗 DNA 抗体	15%

球が減ったりすることがあります。またシェーグレン症候群は自己免疫疾患といいましたが、様々な自己抗体が陽性となります。抗核抗体や関節リウマチにみられるリウマトイド因子、診断に関与している SS-A や SS-B に対する抗体、唾液や涙液をだすアセチルコリンの受容体に対する抗体（抗 M3R 抗体）がみられたりします。

2015 年 1 月からシェーグレン症候群が指定難病になりますが、二つの要素を満たすことが必要です。一つは診断基準を満たすこと、もう一つは重症度分類で中等症以上ということが医療費補助の条件となってきます。この診断基準は 1999 年に厚生省で作ったものであり日本で唯一公のものです。この診断基準は 4 項目中 2 項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断されます。一つ目の項目は痛い検査で口唇腺や涙腺の組織をとる生検病理組織検査です。二つ目は口腔検査で唾液の分泌量を測ったり、唾液腺造影や唾液腺シンチグラフィー

シェーグレン症候群の改訂診断基準（1999年）

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で4 mm²あたり1 focus（導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤）以上
 - B) 涙腺組織で4 mm²あたり1 focus（導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤）以上
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影でStage I（直径1 mm未満の小点状陰影）以上の異常所見
 - B) 唾液分泌量低下（ガム試験にて10分間で10 mL以下、またはサクソテストにて2分間で2 g以下）があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) シルマー試験で5分間に5 mm以下で、かつローズベンガル試験（van Bijsterveldスコア）で3以上
 - B) シルマー試験で5分間に5 mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 抗Ro/SS-A抗体陽性
 - B) 抗La/SS-B抗体陽性

〔診断基準〕

上の4項目のうち、いずれか2項目以上を満たせばシェーグレン症候群と診断する

などの画像で診る検査です。三つ目は眼科検査で涙の分泌量を測ったり、目に傷があるかどうかを測定する検査です。四つ目は血液検査で抗SS-A抗体もしくは抗SS-B抗体が陽性であるかどうかです。例えば抗SS-A抗体が陽性で眼科検査で陽性であれば、この2項目でシェーグレン症候群の診断はつきます。また抗SS-B抗体が陽性で生検病理組織検査で陽性であれば、シェーグレン症候群の診断はつくことになります。

また世界にはさらに二つの基準があります。それは2002年のアメリカヨーロッパ基準と2012年のアメリカリウマチ学会（ACR）基準です。それぞれ多少の検査項目の違いはありますが、日本で一番感度・特異度が優れているのは1999年の厚生省基準ですので、臨床調査個人票にもこの診断基準が入ってきます。医療費助成を受けるためには、この診断基準を満たすことが第一条件となります。

3. シェーグレン症候群の治療

次にシェーグレン症候群の治療の話ですが、二つの視点からお話させていただきます。一つはQOLの改善を目指した治療で、もう一つは生命予後の改善を目指した治療です。

まず「QOLの改善」とは患者さんの生活の質を良くするもので、対症療法となります。ドライアイの場合、涙の分泌が下がるために目が乾燥し、その結果結膜炎になります。基本的には点眼薬として人工涙液が中心になります。今までは水と電解質が入ったものでしたが、最近は粘液も入ったものがでてきました。これにはジクアホソルナトリウム点眼薬（ジクアス®）やレバミピド点眼薬（ムコスタ®）があります。

ドライマウスの場合、口が渇くという症状がありますが、これには唾液をだす受容体を刺激する物質として塩酸ピロカルピン（サラジェン®）、塩酸セビメリン（サリグレン®、エボザック®）が使われています。

QOLの改善を目指した治療

A. ドライアイ

- | | |
|--|---------|
| 1) ヒアルロン酸ナトリウムミニ 0.1 または 0.3 点眼薬 (防腐剤無添加)
ヒアルロン酸ナトリウム 0.1 点眼薬 | 1日 4～5回 |
| 2) ジクアホソルナトリウム点眼薬 3% | 1日 6回 |
| 3) レバミピド点眼薬 2% | 1日 4回 |
| 4) ソフトサンティア点眼薬 (防腐剤無添加) | 1日 4～5回 |
| 5) マイティア点眼薬 | 1日 4～5回 |
| 6) モイスチャーエンド (ドライアイ用保護用眼鏡) | |
| 7) プラグによる涙点閉鎖 (眼科医による処置) | |

B. ドライマウス

- | | |
|----------------------------|--------------------|
| 1) 塩酸ピロカルピン | 3錠 分3 食後 |
| 2) 塩酸セビメリン | 3カプセル 分3 食後 |
| 3) プロムヘキシシン塩酸塩 (4mg) | 3錠 分3 食後 |
| 4) 麦門冬湯 | 9g 分3 食後 (保険適用外) |
| 5) サリベートエアゾル (50ml) | 1本 1日数回噴霧 |
| 6) ポビドンヨード (30ml) | 1本 20倍に希釈し 1日数回うがい |
| 7) その他: シュガーレスガム、レモン、梅干しなど | |

生命予後の改善を目指した治療

C. 活動性の低い腺外臓器病変 (1.2.3 に抵抗症例に対しては 4 を併用)

- | | |
|--------------------|------------|
| 1) ロキソプロフェン (60mg) | 3錠 分3 食後 |
| 2) メロキシカム (10mg) | 1錠 分1 食後 |
| 3) セレコシキブ (100mg) | 2錠 分2 食後 |
| 4) プレドニゾロン (5mg) | 1～3錠 分1 食後 |
| ファモチジン (10mg) | 2錠 分2 食後 |

D. 活動性の高い腺外臓器病変 (1 に抵抗症例に対しては 2 または 3 を併用)

- | | |
|----------------------------------|------------------|
| 1) プレドニゾロン (5mg)
(0.5～1mg/kg) | 6～12錠 分2～3 食後 |
| 2) メチルプレドニゾロン (1g) | 1V 1回/1日 静注 3日連続 |
| 3) シクロフォスファミド (50mg) | 1～2錠 分1～2 食後 |

ただし副作用として汗が出やすい、お腹がグルグルするというようなことがあり、あまり長続きしない方や多い量を飲めない方もおられます。

重要なのは約3割の患者さんについては生命予後の改善を目指さないといけない治療があります。これは先ほど申し上げたようにシェーグレン症候群には全身の臓器病変があります。肺や腎臓、中枢神経など様々な臓器病変がみられます。その場合に

はステロイドや免疫抑制薬が使われます。あまり活動性が不高いときには少ない量のステロイドでいいですが、活動性が高い場合には体重1kgあたり0.5～1mgのステロイドが必要になってきます。またステロイド以外に免疫抑制薬の併用も必須となります。

それではどのような疾患でステロイドや免疫抑制薬が適用かというと、進行性の間質性肺炎、糸球体腎炎、自己免疫性肝炎、

シェーグレン症候群の治療

1. 眼乾燥：人工涙液、湿潤眼鏡など
2. 口腔乾燥：塩酸セビメリン、塩酸ピロカルピン、サリベート
3. 活動性のある腺外症状や二次性シェーグレン症候群：ステロイド、免疫抑制薬の適応
 - 1) 進行性の間質性肺炎、糸球体腎炎、自己免疫性肝炎、中枢神経障害
 - 2) 高ガンマグロブリン血症やクリオグロブリン血症による高粘度症候群
 - 3) 持続する発熱や全身リンパ節腫脹
 - 4) 反復性唾液腺腫脹
 - 5) 二次性シェーグレン症候群における他の膠原病

中枢神経障害、高ガンマグロブリン血症やクリオグロブリン血症による高粘度症候群、持続する発熱や全身のリンパ節腫脹、反復性の唾液腺腫脹、その他シェーグレン症候群における合併した他の膠原病の場合ということになります。

シェーグレン症候群の生物学的製剤による 将来の治療戦略

〔B細胞標的療法〕

- リツキシマブ
(キメラ抗 CD20 抗体、リツキサン®)
- エブラツズマブ (ヒト化抗 CD22 抗体)
- ベリムマブ (ヒト抗 BAFF 抗体)

〔T細胞標的療法〕

- アバタセプト (CTLA4-Ig、オレンシア®)

近未来の治療戦略を少し紹介させていただきます。シェーグレン症候群は自己抗体が出てくるためにおこる病気ですので、抗体を産生するB細胞を標的とする治療戦略がヨーロッパで行われています。リツキシマブ、エブラツズマブ、ベリムマブはB細胞をターゲットにした治療法です。またT細胞もシェーグレン症候群の発症に関わっていますので、T細胞に対する標的療法がアバタセプトです。これは関節リウマチの

治療薬としてすでに日本で承認されているオレンシア®です。

日本で31名を対象として関節リウマチを伴ったシェーグレン症候群に対するアバタセプト(オレンシア®)の治療が行われました。関節リウマチを治せるのは当たり前なのですが、シェーグレン症候群においても涙液や唾液の分泌を良くしているといったことがわかってきていますので、関節リウマチと合併した二次性のシェーグレン症候群の患者さんに対しては一石二鳥であろうと思われます。

もう一つの厚生労働省の実用化研究事業である「自己免疫疾患のイノベーション研究」についてお話をさせていただきます。この研究班には上阪先生、山本先生にも入っていただいております。シェーグレン症候群においては我々が行っております。細かいことはお話しませんが、山中先生が発見したiPS細胞を使って病気を治していこうという創薬の開発を進めています。これは文部科学省と厚生労働省のジョイントプロジェクトです。ですから数年後にはこのようなものがシェーグレン症候群の新しい治療薬として世に出てくる可能性はあるということになります。

4. まとめ

最後に指定難病の話についてですが、私たちが研究対象としている全身性エリテマトーデス、多発性筋炎・皮膚筋炎、シェーグレン症候群、成人スティル病の四つの疾病の中で、これまでは全身性エリテマトーデス、多発性筋炎・皮膚筋炎が特定疾患でした。新たに医療費助成の対象に加わった疾病の中にシェーグレン症候群、成人スティル病も入ってきました。医療費助成を受けるためには、診断基準と重症度分類の二つを満たすことが必要です。つまり下表の指標（ESSDAI）で5点以上であれば重症に分類されます。

最後にまとめです。シェーグレン症候群はドライアイ、ドライマウス、関節炎を主症状とした全身の自己免疫疾患です。確定

まとめ

- ◎ドライアイ、ドライマウス、関節炎を主症状とした全身の自己免疫疾患である。
- ◎確定診断は診断基準による。
- ◎現状の治療は、QOLを高める治療と生命予後を改善する治療がある。
- ◎将来の治療戦略として、生物学的製剤による分子標的治療戦略が期待される。
- ◎2015年1月より指定難病となる。

診断は診断基準により、この診断基準は1999年の厚生省の分類によります。現在の治療はQOLを高める治療と生命予後を改善する治療があります。近い将来、生物学的製剤による分子標的治療戦略も期待されます。また何よりも朗報で、シェーグレン症候群は2015年1月から指定難病になるということです。

シェーグレン症候群の重症度分類

○ ESSDAI (EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index)

領域	重み (係数)	活動性	点数 (係数×活動性)
健康状態	3	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/>	
リンパ節腫脹	4	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
腺症状	2	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/>	
関節症状	2	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
皮膚症状	3	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
肺病変	5	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
腎病変	5	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
筋症状	6	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
末梢神経障害	5	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
中枢神経障害	5	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
血液障害	2	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/> 高 <input type="checkbox"/>	
生物学的所見	1	無 <input type="checkbox"/> 低 <input type="checkbox"/> 中 <input type="checkbox"/>	
ESSDAI (合計点数)		0点～123点 EULARの疾患活動性基準 中・高疾患活動性 (5点≤) 低疾患活動性 (<5点)	

※一次SS、二次SSともにESSDAIにより軽症、重症に分類する

ESSDAI ≥ 5点 → 重症

ESSDAI < 5点 → 軽症

第2部 パネルディスカッション 前半：パネリスト発言⑤「膠原病医療の最前線」

テーマ「ANCA 関連血管炎の治療」

演者：有村義宏先生

〔杏林大学 第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 教授〕

- ・厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「難治性血管炎に関する調査研究班」：研究代表者

1. ANCA（抗好中球細胞質抗体）について

「ANCA 関連血管炎」という言葉を初めて聞いた方もおられると思います。膠原病の中では患者数が非常に少ない疾患です。5人の発表の中では最後ですので、膠原病全般の療養生活についても少しお話を加えさせていただきます。

まず“ANCA”についてお話します。“アンカ”といっても暖房器具ではもちろんありません。ANCAとは英語の Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody（抗好中球細胞質抗体）の略語です。血液中にある好中球という免疫細胞に結合する抗体のことです。

抗体というのは普通はバイ菌などを攻撃する防衛隊みたいなものです。バイ菌が体の中に入ってくると、バイ菌にくっついて殺してしまう働きが抗体です。一方 ANCA は自分の好中球の細胞質にある物質にくっつきます。バイ菌ではなく自分の好中球にくっついてしまうことが問題なのです。実は好中球も普通はバイ菌などを攻撃する防衛隊の重要な働きをしています。ところが ANCA 関連血管炎の場合は、血液中の好中球に ANCA がくっついた状態になっていると、これはバイ菌ではなく自分の血管を攻撃し血管炎をおこします。これを自分を攻撃する病気ということで自己免疫疾患と呼びます。

例えば、腎臓の糸球体というところの毛細血管に好中球がたくさんできてきて、糸球体の毛細血管を壊していき、毛細血管はほとんどぼろぼろの状態になってしまいます。このように病気に ANCA（抗好中球細胞質抗体）が関係しているので“ANCA 関連血管炎”と呼びます。

2. ANCA 関連血管炎について

ANCA 関連血管炎ってどんな病気ですか
血管は体中にあるので、皮膚、目、耳、鼻、肺、腎臓など、いろいろなところの血管が傷みます … 出血、血管が詰まる

〔3つの病気〕

- ・顕微鏡的多発血管炎
…血管炎：日本に多い、高齢者
- ・多発血管炎性肉芽腫症
（旧称：ウェゲナー肉芽腫症）
…血管炎と結節（炎症細胞の固まり）
- ・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
（旧称：チャーグストラウス症候群、アレルギー性肉芽腫性血管炎）
…喘息と好酸球増加に血管炎と結節が加わった病気

ANCA 関連血管炎がどのような病気かという、血管は体中にあるので、皮膚・目・耳・鼻・腎臓など、色々なところの血管が傷んでいきます。血管を傷めるということは出血するか血管がつまるということで、皮膚にぶつぶつ赤い出血斑がでたり、目が赤

く充血したり、鼻がつまったり、肺から血痰が出たり、重症の時には息苦しくなったり、腎臓が働かなくなって人工透析になってしまうこともあります。

ANCA 関連血管炎には三つの病気があります。一つ目は顕微鏡的多発血管炎です。顕微鏡でしか見えないような細い血管に病変がおきる病気で、これは日本に多く8,000人くらいの患者数といわれています。また高齢者に多く、平均年齢が64歳くらいといわれています。二つ目は多発血管炎性肉芽腫症と呼ばれる病気で、以前はウェゲナー肉芽腫症といっていました。これは血管炎に加えて結節性の病変がおこります。例えば、肺・鼻・のどに結節と呼ばれる固まりができます。この固まりは炎症細胞で、本来はバイ菌を殺す炎症細胞が固まってくるという状態です。三つ目は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と呼ばれる病気で、以前はチャージストラウス症候群もしくはアレルギー性肉芽腫性血管炎といっていました。この病気は喘息があって、血液中の好酸球が増加している状態に、血管炎と結節が加わった病気です。この三つの似たような病気をANCA 関連血管炎と呼んでいます。

どうしてANCA 関連血管炎がおきるかという、その原因はよくわかっていません。免疫の異常がおこって、例えば免疫細胞であるTリンパ球やBリンパ球の調子が狂いANCAが産生されるのではないかと考えられています。そして、このANCAが血管炎をおこし、さらにいろんな臓器の障害をおこして臓器機能が低下し、ひどい場合には呼吸ができなくなったり、腎臓が働かなくなったりしてしまいます。

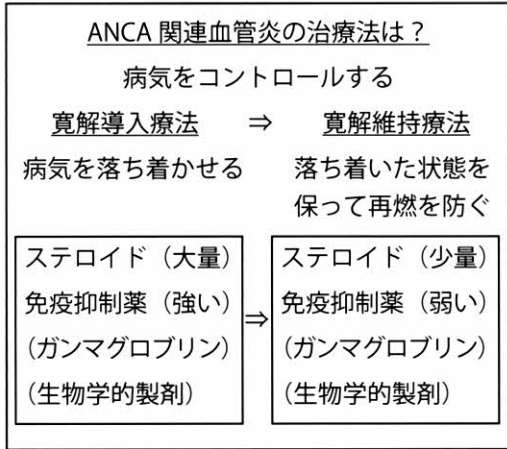
3. ANCA 関連血管炎の治療

ANCA 関連血管炎の治療はどうするかというと、原因が分かっていないので原因に対する治療はできません。治療は免疫異常を抑えるためのステロイドや免疫抑制薬、最近では生物学的製剤というものを使います。また、もし血管炎がおこって熱が出てくれば解熱剤を使いますし、筋力が低下してきたらリハビリをしますし、症状に対して対症療法を行います。そしていよいよ臓器機能が低下して腎臓が働かなくなったら透析治療を行いますし、肺の機能が低下してきたら人工呼吸器を使ったりします。

実は15年前くらいに厚生労働省が全国調査をした際、難治性のANCA 関連血管炎で全身型の患者さんの生存率は50%くらいでした。ところが治療法が良くなってきて2013年の調査では、病気を落ち着かせることができた寛解率はだいたい80~90%以上となりました。生存率も80%以上で、疾患によっては90%くらいということになります。ただし現在でも10人のうち1人か2人は亡くなるような重い病気ではあります。また腎臓の生存率も以前は患者さんの半分くらいが透析に入っていたのが、透析に入らない率が80~90%くらいになってきました。しかし10~20%は透析になってしまうという病気なのです。

ANCA 関連血管炎の治療法はどうするかというと、難病ですので治す治療ではないのです。基本的には治る病気ではありません。しかし治らない病気はたくさんあります。高血圧でも糖尿病でも原因は良く分かっておらず治りません。糖尿病は血糖をコントロールして合併症を防ぎますし、高

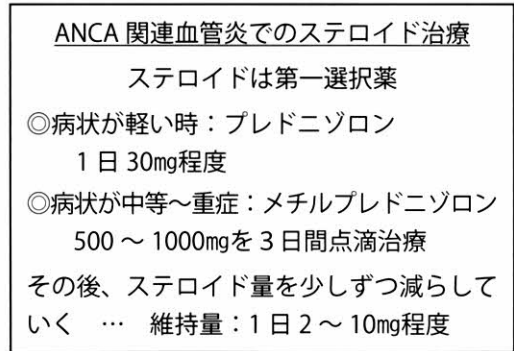
血圧は血圧をコントロールして脳出血や心臓の合併症を防ぎます。



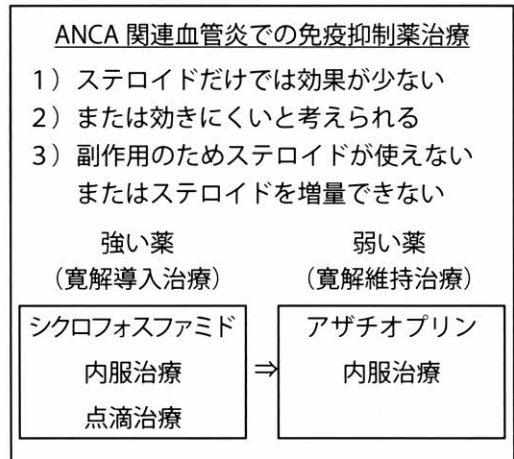
ANCA 関連血管炎の治療でも、病気をコントロールします。まず最初は寛解導入療法によって病気を落ち着かせて、病気が落ち着いたなら寛解維持療法によって落ち着いた状態を保ち再燃を防ぐのが治療の基本です。病気を落ち着かせるための寛解導入療法はどのようにするのかというと、ステロイドを多くの場合は大量に使います。免疫抑制薬も強い免疫抑制薬を使います。その他にガンマグロブリンを使ったり、生物学的製剤を使ったりします。そして病気が落ち着いた後に、落ち着いた状態を保つために、少しずつステロイドは減らしていき少量で維持します。また免疫抑制薬も弱いものに変えます。場合によってはガンマグロブリンや生物学的製剤をこの時期に使うことで再燃や再発を防ぎます。これを寛解維持療法といいます。

ANCA 関連血管炎の第一選択薬はステロイドです。おそらくステロイドを使用しなければ、ほとんどの患者さんが透析に入ってしまう。ANCA 関連血管炎は、ステロイドや免疫抑制薬が使われる以前のヨー

ロッパの統計では、ほとんどの患者さんが亡くなったと報告されたような重い病気です。



しかし、ANCA 関連血管炎は、ステロイドを使うことによって非常によくなりました。症状が軽いときに発見できればプレドニンを1日 30mg ぐらいから服用し、症状が中等症から重症であればメチルプレドニゾンの 500～1000mg を3日間点滴静注治療を行います。その後ステロイドを少しずつ減らして行って1日 2～10mg 程度で維持量とし、再燃を防ぐという治療法です。



また治療には免疫抑制薬も使います。これはステロイドだけでは効果が少ないとき、または最初から重症なのでステロイド

が効きにくいと考えられるとき、それからステロイドが副作用で使えないとき、またはなかなかステロイドを増量できないときに免疫抑制薬を使います。どのようなお薬を使うかという点では最初は寛解導入療法として強いお薬を用います。これにはシクロフォスファミド（エンドキサン®）の内服治療と点滴治療があります。これで落ち着いたら寛解維持療法として弱い免疫抑制薬であるアザチオプリン（イムラン®）を用います。他の免疫抑制薬としてミゾリビン（ブレディニン®）など軽いお薬を使ったりすることもあります。

大量γグロブリン静注療法

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
 (旧称：チャージストラウス症候群)の
 神経障害の改善
 (ステロイド薬が不十分な場合に限る)
 2010年1月保険適用治療

5日間連続点滴

高額1クール：体重50kgで薬剤費107万円
 (自己負担9万～16万円)

また大量ガンマグロブリン静注療法は最近の治療薬の進歩です。2010年1月に保険適用が認められました。これは好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧称：チャージストラウス症候群）の神経障害の改善に対して行われます。ステロイドで良くなっても足のしびれや痛みといった神経障害が残るときに使います。5日間連続点滴投与を行いますが、医療費が非常に高いです。体重50kgの場合で薬剤費が107万円、自己負担としては9～16万円になります。東京都以外は医療費助成が受けられませんが、

このたび新規に指定難病になったということで、重症度が高い時には全国的に医療費助成が受けられるようになります。

リツキシマブ治療：抗ヒトCD20抗体 (2013年6月に保険適用)

適用：多発血管炎性肉芽腫症
 (旧称：ウェゲナー肉芽腫症)
 顕微鏡的多発血管炎

1回量 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴

- ①ステロイド薬やシクロフォスファミドによる寛解導入が困難なとき
- ②再発を繰り返すとき
- ③シクロフォスファミドが副作用のため使えないとき

また2013年6月に保険適用になったリツキシマブ治療は、多発血管炎性肉芽腫症（旧称：ウェゲナー肉芽腫症）と顕微鏡的多発血管炎の2つの疾患に適用があります。リツキシマブ（リツキサン®）を1週間間隔で4回投与します。この治療はステロイドやシクロフォスファミドによる寛解導入が困難なとき、再発を繰り返すとき、シクロフォスファミドが副作用のため使えないときなどに用いられます。このように、これまでなかなか治療が効かなかった人にも使える新しい治療薬ができました。

このリツキシマブは生物学的製剤で、バイオテクノロジーで抗体や受容体など、ヒトの成分に似せてつくられたお薬です。リツキシマブにどのような働きがあるかというと、免疫細胞であるBリンパ球の中のCD20抗原陽性Bリンパ球にリツキシマブはくっつきます。そしてこのBリンパ球を壊してしまいます。すると結果的にANCAが作れなくなって、血管炎が落ち着いてく

るという新しいお薬です。このリツキシマブはこれまで悪性リンパ腫に用いられていたお薬です。

薬の副作用は？

- 1) ステロイド薬
感染症、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症、
糖尿病、胃潰瘍、肥満、精神症状など
 - 2) 免疫抑制療法（シクロフォスファミド）
感染症、発ガン性、白血球減少など
 - 3) ガンマグロブリン療法
肝障害、発熱、肺水腫など
 - 4) 生物学的製剤（リツキシマブ）
感染症、肝炎、発ガン性など
- ※副作用に注意しながら、相性の合う薬を適切な量で使います。

薬の副作用はそれぞれにあります。ステロイドでは感染症、大腿骨頭壊死、骨粗鬆症、糖尿病、肥満などがあります。免疫抑制薬でも感染症、発がん性、白血球減少などがあります。ガンマグロブリン療法でも肝障害、発熱、肺水腫などがあります。また生物学的製剤も感染症、肝炎、発がん性などの副作用があります。しかし、これらの治療薬を使わなければ病気はどんどん悪くなっていきます。ですから副作用に注意しながら、相性の合うお薬を適切な量で使っていくということが大事です。

ステロイドを急に中止すると？

- 1) 病気の再燃
- 2) ステロイド離脱症候群
ステロイドホルモンの急性欠乏状態
…だるさ、血圧低下など
(ひどい時はショック状態)

お薬（特にステロイド）は自己判断で中止してはよくありません。
必ず、医師に相談してください。

もしもステロイドを急に中止すると病気は再燃してきますし、ステロイド離脱症候群といってステロイドホルモンが欠乏して、だるさや血圧低下など、ひどいときにはショック状態になります。よって特にステロイドや免疫抑制薬は自己判断で中止するのは良くありません。必ず先生に相談してください。これは血管炎だけではなく膠原病全体的なことです。

4. 療養生活について

病気のことを考えると不安で、 落ち込むのですが…

- 1) 病気を怖がって、正しく理解していないのでは？
…血管炎を含む膠原病は、確かに難病に指定されている病気が多いです。しかし、ほとんどは適切な治療によってコントロールできます。落ち着いた状態になれば、健康な人とほとんど変わらない生活ができます。
- 2) 新しい治療法・薬の開発も進んでいます。
血漿交換療法、補体阻害薬（C5a 阻害薬）など

「病気のことを考えると不安で落ち込むのですが」という悩みをお聞きします。これは病気を怖がって正しく理解していないのではないのでしょうか。血管炎を含む膠原病は確かに難病に指定されている病気が多いです。しかし、そのほとんどは適切な治療によってコントロールできます。落ち着いた状態になれば、健康な人とほとんど変わらない生活ができます。また新しい治療法や新しいお薬の開発も進んでいます。血管炎でいえば血漿交換療法や補体阻害剤（C5a 阻害薬）など、様々なものが開発さ

れているときです。今後はこのような治療法も期待できます。

血管炎をうまくコントロールしよう

- ◎薬をきちんと飲んで、
- ◎病気とつきあいながら、多少はいろんなことに制約はあるが、できることはたくさんあるはず
- ◎主治医と相談しながら、病状にあわせて、無理のないことから始めましょう。

ですから、血管炎を含む膠原病をうまくコントロールしましょう。薬をきちんと飲んで、病気とつきあいながら多少はいろんなことに制約はありますが、できることはたくさんあるはずです。主治医と相談しながら、病状にあわせて無理のないところから始めましょう。日常生活のレベルを徐々に上げていくことが大事です。

日常生活の注意

- 1) 規則正しい生活
- 2) 過労を避ける
- 3) 感染症の予防
- 4) 温かく
- 5) リラックス、適度な運動
(翌日に疲れを残さない程度)

日常生活の注意としては、規則正しい生活、過労を避ける、感染症の予防、身体を温かくすること、リラックス、翌日に疲れを残さない程度の適度な運動などが大事です。

生き生きと楽しく毎日を過ごすことが大切です。血管炎を含む膠原病は治療でコントロールできる病気です。そのためには、正しく病気を理解しましょう。様々な治療

生き生きと、楽しい毎日を過ごす

- 1) 血管炎を含む膠原病は治療でコントロールできる病気（正しく理解）
 - 2) たといろいろあってもうまくいくのだ（前向きな心）
 - 3) 楽しくコントロールするには、どんな工夫をしようかな
- ※不思議なことに、病気になる前には、気がつかなかった素晴らしいことがたくさん見つかってきます。
・・・感謝、感動など・・・

法も開発されていますので、たといろいろあってもうまくいくのだという前向きな心で過ごしましょう。楽しくコントロールするには、どのような工夫をしようかといういろいろ考えてみるのです。逆に患者さんの中には「不思議なことに、病気になるまで気がつかなかった素晴らしいことがたくさん見つかってきました」と仰る方もおられます。例えば、おしゃれも大事です。患者さんは病気が良くなってくると、おしゃれがまた復活してくるんです。また、いろんな趣味をすることもよいことです。

以上、血管炎の治療について、また血管炎だけでなく膠原病の療養生活についてもお話ししました。

第2部 パネルディスカッション 後半：ディスカッション

テーマ「膠原病医療の未来を語ろう」

コーディネーター：山本一彦先生

〔東京大学医学部 アレルギーリウマチ内科 教授〕

- 厚生科学審議会 疾病対策部会 難病対策委員会 委員
- 厚生労働省研究班（厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業）
「自己免疫疾患に関する調査研究班」：研究分担者

森代表理事

パネルディスカッションの進行を務めさせていただきます森幸子です。よろしくお願いいたします。ただ今よりディスカッションに入らせていただきます。先ほどご発言いただきました高崎先生、上阪先生、川口先生、住田先生、有村先生に引き続きご協力をお願いいたします。

そしてコーディネーターとして東京大学医学部アレルギーリウマチ内科教授の山本一彦先生に

お願いいたしております。山本先生はこの度の「難病法」について審議されて参りました厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会の委員としてもご尽力くださっております。山本先生、どうぞよろしくお願いいたします。



山本先生

こんにちは、東京大学の山本でございます。今まで前半でパネリストの5名の先生方にお話いただきましたが、後半としては「膠原病医療の未来を語ろう」ということで、お話させていただきます。といっても、最初は遠い未来ではなく、今の現実的な問題を含めて近未来のことを中心にお話いただいて、最後に少し数年先から10年先の未来のこともお話いただきたいと思っ

ております。5人の先生方は様々な疾患に分かれてお話されましたので、まずはお話いただいた順番にうかがいたいと思います。



山本先生

最初に順天堂大学の高崎先生に全身性エリテマトーデス、特にその中でも腎臓が侵されるループス腎炎の治療についてお話をいただきました。免疫の異常と炎症という二つのものをどのように抑えるかということについて、ステロイドは両方を抑えるが、免疫抑制薬は主に免疫の異常を抑えるということでした。これらの治療薬は非常に効果はありますが、残念ながら感染症の副作用を含めて、それ以外の副作用もあるということをお話いただ

きました。

腎臓の機能の落ちることが生命予後にかなり影響するので、腎臓の機能を落とさないために1980年以降ステロイドだけではなくて、ステロイドを大量に投与するパルス療法や、免疫抑制薬としてのシクロフォスファミド（エンドキサン®）、特にその点滴静注などを組み合わせることによって、かなり腎機能低下を抑えることができていますが、20%位の患者さんはまだ治療に反応しないとのことでした。また副作用については、最近出てきた薬のミコフェノール酸モフェチル：MMF（セルセプト®）は性腺機能異常が少なく、効果はシクロフォスファミドに非常に近いということをお話いただきました。この薬は残念ながら日本では認可されていませんが、厚生労働省の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」では、このMMFは非常に重要な次に認可すべき薬の候補になっていますので、近い将来に認可される可能性が高いと思います。それでも20%位の方は効かない場合もあるということで、そのためには将来的な新薬が必要であろうということをお話していただきました。高崎先生、近い将来の薬としてどのようなものが期待されるでしょうか。

高崎先生

先ほどの私の発言の最後の方に、非常に多くの薬が載っている2枚のスライド（14ページおよび15ページの表）を皆さまにお示しましたが、その中には実用化までに遠い道のりを必要とするもの、臨床治験といって患者さんに試みてかなり最終段階に近いもの、そしてたった一つだけですがベリムマブというお薬はBリンパ球という免疫担当細胞を抑える薬ですが、これは2～3年前から米国では既に全身性エリテマトーデスの適用となっている生物学的製剤といわれる抗体製剤が含まれています。このベリムマブについては、我が国と東南アジアや中国あたりで一緒に治験が進んでいて、日本で一番早く使うことができる生物学的製剤になると思います。また、住田先生がシェーグレン症候群の治療の中でいくつかのその他の生物学的製剤についてご紹介されていましたが、エプラツズマブというB細胞の働きを抑え込むような生物学的製剤も最終段階の治験が進んでいます。ただし、これは治験の最中ですので認可までには少なくとも4～5年はかかるのではないかと思います。それに加えて認可はされていないのですが、どうしても現在の治療では反応しない患者さんに、場合によっては患者さんの自費で行っている治療にリツキシマブ（リツキサン®）というB細胞を殺してしまうリンパ腫に対



する治療薬があります。これを非常に治療に抵抗するループス腎炎に使用したり、脳の障害をきたす中枢神経性ループスに用いることがあります。中枢神経性ループスは既存のステロイドやエンドキサンのパルス療法に反応しない方々がおられ、この場合にリツキシマブを用いると非常に劇的な改善を導くことがあります。

また山本先生からミコフェノール酸モフェチル（セルセプト®）の公知申請をしているというお話がありましたが、これはおそらく2015年6月頃を目処に承認される事を目指して学会でも努力しています。しかしながら現在でも場合によっては自費では行える治療法であります。

また、関節リウマチの治療に使うアバタセプト（オレンシア®）はリンパ球の中でもT細胞と呼ばれる免疫担当細胞の働きを抑えると思われるお薬ですが、これは以前に全身性エリテマトーデスに対する治験が行われたのですが、その当時はうまく治験の結果を出すことができませんでした。その後、症例を絞り込んで、治療目標を変えることで効果的になるのではないかと考えられ、これも現在治験が進行中です。

その他のいわゆるサイトカインと呼ばれる細胞から出てきて免疫担当細胞に働くホルモンのようなタンパク質に対して、これを抑える様々な抗体製剤があります。有力なものとしてインターフェロン α という免疫反応の始まりの部分で作用しているサイトカインを抑えるようなお薬については、臨床治験の結果が学会等で発表されてきていますが、これは有効かもしれません。

以上のようなものが新しく試みられている治療薬で、さらに現在ネズミで試されているような基礎的な段階のお薬を入れれば、先ほど私がスライド（14ページおよび15ページの表）で示したような100位の異なる薬の試みが進行しているのではないかと思います。

山本先生

近未来で開発が成功しそうな薬としては、リンパ球であるB細胞やT細胞に対する治療があるということでした。ループス腎炎を含めた全身性エリテマトーデスは自己抗体が非常に重要な役割を果たしているため、特に自己抗体を産生するB細胞の働きをなんとか抑える治療に希望があるということだと思います。このような抗原特異的に働くものを獲得免疫といいます。それが異なる自然免疫も非常に重要でインターフェロン α は自然免疫の出口のところに働きます。したがって獲得免疫と自然免疫の両方を抑える治療が進行中であるということでした。

もうすぐ使用できるようになるヒドロキシクロロキンは欧米や日本以外のアジアでも、関節リウマチや全身性エリテマトーデスと診断されれば基礎薬として使われています。これは近い将来、認可されると思いますが、他

の薬とどのように違うのでしょうか。

高崎先生

クロロキンというのはマラリアのお薬で、これを服用すると網膜症により視力障害を起こすということで、日本では製造販売が中止になりました。お薬の形を少し変化させたヒドロキシクロロキンが日本で使用できないことを欧米やアジアのリウマチ専門医に話すと「そんなことはあり得ない」と非常に驚かれます。ヒドロキシクロロキンは皮疹に非常によく効くということで使用されていましたが、最近はループス腎炎にも非常に重要な働きをしていることが分かりました。

これは自然免疫という機構の中に2011年にノーベル賞をとった「トール・ライク・レセプター」というものがあり、細菌やウイルスの成分を感知して攻撃する働きがあります。全身性エリテマトーデスの場合、そこが活性化されると免疫反応が病気を悪くする方向に働くと思われています。ヒドロキシクロロキンは「トール・ライク・レセプター」に入るシグナルを遮断して、病気を安定させるように働くのであろうということが分かってきて、非常に注目されています。

我が国では私も山本先生も関係しているのですが、まず皮膚型のループス(SCLE)に対して、2014年の年末から2015年の早々ぐらいに医師主導治験により認可されると思います。これは全身性エリテマトーデスに対する承認ではありません。しかし、皮膚病変を主体とするような患者さんには使えるようになると思います。その中で厚生労働省が一番心配しているのは、網膜症という副作用が出ないかということです。このところを上手に患者さんと協力しながら使っていけば、さらに全身性エリテマトーデスや関節リウマチの治療にも使用できるようになると期待しています。

山本先生

ヒドロキシクロロキンに過剰な期待をかけない方が良いと思います。すごく効くお薬ではないですが、諸外国の患者さんはほとんど使われています。基礎薬として使用するとステロイドの減量ができるだろうと思います。半年に一度くらいは眼底をきちんと注意して確認することが必要だろうと思います。これに関しては一年以内に使用できると思いますので、少しご期待いただきたいと思います。

次に上阪先生にお話いただいた筋炎、特に最も生命予後にかかわる筋炎における間質性肺炎についてお話いただきました。また筋炎の中でも無筋炎型の皮膚筋炎の治療についてのお話がありました。皮膚筋炎は皮膚の症状が非常に特徴的で、皮膚科の先生が診ると皮膚筋炎だといわれても、筋症状が全く無いかほとんど無いというのが無筋炎型の皮膚筋炎です。無筋炎型の皮膚筋炎の患者さんの何割かは、間質性肺炎が急速に進むことがある

ので、上阪先生がいわれたように間違いなく時間が勝負だということです。これは1時間や2時間ということではないのですが、場合によっては1日や2日の決定が必要だということです。そこで東京医科歯科大学が中心になって、医師主導型治験で世界で初めてステロイド（プレドニン®）とタクロリムス（プロGRAF®）の併用で1年の生存率が非常に上がり90%になったということをお話いただきました。それから筋力低下を抑える分岐鎖アミノ酸、市販品にも含まれるようなものですが、それを医薬品として使用すると筋力低下を抑えることができるかもしれないという治験も始まるということをお話いただきました。

上阪先生、やはり今何といっても生物学的製剤に期待がかかっています。まだ十分な生物学的製剤が筋炎に入ってきていませんが、どのような薬が将来的に期待されるのでしょうか。

上阪先生

生物学的製剤が最初に使われているのは関節リウマチで、次に全身性エリテマトーデス、血管炎です。さらに次を目指すのが、筋炎か強皮症かシェーグレン症候群かということです。高崎先生からB細胞を抑えるリツキシマブ（リツキシサン®）や関節リウマチに使われているT細胞を抑えるアバタセプト（オレンシア®）がいいのではないかというお話がありました。筋炎



に対しても様々な生物学的製剤を試しに使用してみたところ、やはりリツキシマブやアバタセプトが良さそうという結果になっています。もしかすると、この二つは全ての膠原病で有効なのかもしれないという気がします。先ほどシェーグレン症候群のお話の中で住田先生がアバタセプトがいいと仰ったので、ますますそうなのかなと思っています。ですから膠原病一般として、この二つは切り札になるのではないかと思います。

山本先生

関節リウマチではTNF α やIL-6などのサイトカインに対する生物学的製剤が非常に先行して、B細胞やT細胞はほとんど関係しないのではないかとわれていた時代から、今ふたたびアバタセプトが効いているということが分かってきているのですが、筋炎に対してはサイトカインに対する生物学的製剤はどのようなのでしょうか。

上阪先生

関節リウマチで最初に使われて、そして一番たくさん種類があるのが、TNF α を抑える生物学的製剤なのですが、筋炎の方に使用すると良くなる方も悪くなる方もいます。ひどい場合には関節リウマチの治療の目的で使っ

ていたところ、筋炎が発症してしまったという例もあります。現在、基礎実験を行っているのですが、病気の状況によってTNF α は良いことをしていたり悪いことをしていたりするようです。ですから、ひとつのサイトカインを抑えれば全て良しということは、関節リウマチの世界ではありえても、筋炎ではないように思います。

山本先生

関節リウマチではメトトレキサート (MTX) がまず基礎薬として使われています。筋炎も筋肉だけの症状の時にはメトトレキサートはよく効くのですが、残念ながら間質性肺炎の時には問題ですよね。どうでしょうか。

上阪先生

メトトレキサートは世界的に、免疫抑制薬のアザチオプリン (アザニン®、イムラン®) とともに筋炎の基準薬として使われている薬です。日本ではアザチオプリンに関しては、全身性エリテマトーデスに対する公知申請認可の際に筋炎にも認可されました。一方、メトトレキサートは全身性エリテマトーデスにはほとんど使用しないので認可されていません。ですから、日本ではアザチオプリンのみが保険適用です。会場に来られている筋炎患者さんの中でメトトレキサートを飲んでいる方がおられたら、世界的にはよく用いられている薬ですので大丈夫です。しかし、メトトレキサートは副作用として間質性肺炎を起こすことがあるので、日本では間質性肺炎合併の患者さんに使用を控えることが多いようです。

山本先生

やはり疾患が違っていると、他の似た病気で使われていた薬が効かなくなったり、悪くなるようなこともあるということは知っておいていただいて、同じ膠原病のお薬だから良いと決まっているとは考えない方がいいということです。ということは診断が非常に重要であるということになると思います。

次に川口先生は強皮症の専門家であるのですが、今日は少し幅を広げて「膠原病に伴う肺高血圧症」についてお話をいただきました。肺高血圧症は今日お話のあった中でもやはり予後が悪い病態と考えられています。まずは診断が重要で、血管に管を入れて肺の血圧を測る心臓カテーテルが最終的な診断では必要ですが、いつも行うことはできないので血液検査をしたり、呼吸機能を測ったり、心エコー (超音波) などでモニターしながら、心臓カテーテルを必要なときに行うとのことでした。

また、肺高血圧症に対する善玉と悪玉の物質があって、血管をしめてしまうエンドセリンが悪玉で、一酸化窒素とプロスタサイクリンなどは善玉だということでした。ですから悪玉を抑えて善玉を補充するという治療が出てきて、その治療法が少しずつ用いられてきています。川口先生のお話では、これらを同時に行うと非常に予後がいいということでした。5年生存率が

80%というのは、これはすごいです。他の膠原病と同じくらいに成りつつあるという非常に心強いお話をいただきました。

それと同時に全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病に伴う肺高血圧症と、強皮症に伴う肺高血圧症は少し異なるということでした。ステロイドと免疫抑制薬という標準的な膠原病の治療薬によく反応するタイプと残念ながら反応しないタイプがあるということです。ですから、よく反応するタイプにはしっかりと治療して、反応しないタイプには副作用を考慮して治療を進める必要があるということです。

肺高血圧症に対する生物学的製剤というよりも、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬の働きについて教えていただけられるでしょうか。

川口先生

現在の肺高血圧症の治療でシルデナフィル（レバチオ®、バイアグラ®）を用いるというお話をしました。これは血管を広げるお薬ですが、一酸化窒素（NO）の分解を抑えることによって血管を広げます。一酸化窒素は気体で体の中に多く溶けこんでいるのですが、半減期の短い物質ですぐに分解されてしまいます。一酸化窒素を分解する酵素がホスホジエステラーゼ5



（PDE-5）で、シルデナフィルはこの酵素の活性を阻害することで一酸化窒素を分解しにくくします。今までは一酸化窒素を分解しないようにするお薬しかなかったのですが、新しいお薬は一酸化窒素と環状グアノシンーリン酸（cGMP）を作ります。この環状グアノシンーリン酸が増えれば血管が広がります。この部分は生理学的なところで非常に難しい話になってしまっていますが、今までとは作用機序の異なる状態で一酸化窒素と環状グアノシンーリン酸を増やすことができるということです。ですから、これまでのホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害薬とこの新薬を併用すれば、ものすごく強い効果が得られるのですが、実はこの二つを同時に使うと血圧を下げてしまうかもしれないという副作用があるので、新薬が出てきたときには、これらを同時に使ってはいけないという「禁忌」になると思います。しかしシルデナフィル（肺動脈性高血圧症の治療薬としてはレバチオ®と呼ばれる）で一酸化窒素を増やすよりも、新薬のリオシグアト（アデムパス®）の方が強いようです。ただし、現在の保険適用は血栓が肺に詰まって起きる肺高血圧症（慢性血栓塞栓性肺高血圧症）にしか認可されていませんが、ほぼ間違いなく2015年4月から膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症にも使えるようになりますので、使えるお薬が増えるという意味ではいいことです。

それだけでは今まで同様に三系統だけです。この三系統のお薬を「アップフロント」という言い方で、全部同時に使うのがいいという論文が報告されます。それでもまだ強皮症に伴う肺高血圧症の5年生存率は6～7割で、3割の方はまだその恩恵を得ることができません。今後、新しく出てくるお薬は全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病では非常にいいのですが、強皮症は硬くなる病気ですので炎症だけではなく血管も硬くなります。ですから硬くなったものを広げようとする血管拡張薬だけではだめで、硬くなったものを戻すという線維化を抑制する治療が必要です。実はこれは薬になっていないくらいなのですが、治験が海外で行われています。強皮症に関しては、そのようなお薬が出てくればいいかなと思っています。

山本先生

一酸化窒素の分解を抑制する薬でも顔がほてるという患者さんがおられますが、一酸化窒素を増やすという新薬でも同じような副作用が出てくるのでしょうか。

川口先生

山本先生の仰る通りです。肺の血管を特異的に広げるというのですが、そこまで特異性は高くないです。顔がポカポカしたり、体がホカホカしたり、場合によっては心臓がドキドキしたりという副作用が出ます。強皮症の方はレイノー現象があったり指先の血流が悪かったりしますので、実はそこにも非常に効果があり有用性が高いです。これは保険適用外の治療になりますが、皮膚の潰瘍も改善してきます。このことは山本先生が先ほど述べられたように、副作用がどのくらい起きるか、どのくらい起きないかによって、量も加減しながら上手に患者さんとお話しながら使っていくのが現在の治療だと思います。

山本先生

非常に期待が持てる薬が2015年には使えそうだということですね。次に住田先生にはシェーグレン症候群についてお話いただきました。特にドライアイ・ドライマウス・関節炎の三つの症状についてと、1999年の厚生省の診断基準が2015年からの医療費助成の認定を受けるために非常に重要だということをお話いただきました。これまでシェーグレン症候群については東京都以外は医療費助成がなかったので、この診断基準を満たして難病指定になっていただくことが重要だと思います。

治療については、ドライアイやドライマウスを改善し生活の質をあげる治療とともに、頻度は高くはないですが生命予後にかかわる病態が30%程度起こることがあるということでした。これは呼吸器、中枢神経、腎臓、血管などに起こり、他の膠原病と同じくらいの強い治療が必要だということをお話いただきました。

近未来としては、やはり B 細胞や T 細胞を中心とした生物学的製剤が有望だと思っておりますが、この点についてもう少しお話しいただけますでしょうか。

住田先生

近未来のシェーグレン症候群の治療についてですが、ドライアイやドライマウスだけをターゲットにするのではなくて、約 3 割の全身の臓器病変のあるシェーグレン症候群の方を対象とした生物学的製剤による臨床研究が世界で行われています。日本よりも欧米の方がシェーグレン症候群の患者さんが多く、関節リウマチと同程度おられるということもあり、欧米の方が臨床治験は先行しています。



B 細胞をターゲットにした治療の前に、TNF α に対する治療戦略で関節リウマチと同じようにシェーグレン症候群は治るのではないかとということで臨床研究が行われました。しかし TNF α をターゲットにしたインフリキシマブ（レミケード®）やエタネルセプト（エンブレル®）は全く効かないということが分かりました。つまりシェーグレン症候群の発症に TNF α はあまり関与していないだろうということです。

次に行われたのは自己抗体産生に関与する B 細胞を標的とした治療で、日本でリンパ腫や血管炎に対して保険適用になっているリツキシマブ（リツキサン®）、CD22 という B 細胞のマーカーに対するエブラツズマブ、世界で全身性エリテマトーデスに対して認可されている BAFF に対する抗体であるベリムマブなどに対して臨床治験が行われ効果のあることが分かっています。

T 細胞に対しては、T 細胞の活性を抑えるアバタセプト（オレンシア®、CTLA4-Ig）が日本では関節リウマチの適用になっていますが、これは他の膠原病を伴っていない原発性のシェーグレン症候群に対して、スイスやオランダから発表があり、どちらの場合も効果があるということでした。日本では関節リウマチに伴う二次性のシェーグレン症候群に対してアバタセプトをおよそ 30 名の方に使用しました。これは筑波大学と産業医科大学の田中良哉先生と長崎大学の川上純先生の 3 施設で行った結果ですが、関節リウマチだけではなくてシェーグレン症候群の涙液や唾液の分泌にも効いていることが分かり、現在はその延長として 100 例を目標として全国の 13 施設でアバタセプトによる関節リウマチを伴ったシェーグレン症候群の治療を行っています。これが臨床試験およびパイロットスタディの現状であると思います。

山本先生

アバタセプトは関節リウマチには適用があるので、関節リウマチ+シェーグレン症候群であれば使用することができ、さらにシェーグレン症候群のみの患者さんにも使えるようになってくることが期待されるということです。近未来から少し遠くの未来になるかもしれませんが、住田先生から先ほど iPS 細胞のお話をいただきましたが、なかなか簡単にはいかないかもしれませんが、どのようなイメージでシェーグレン症候群の治療または膠原病全体に使用されるというようにお考えでしょうか。

住田先生

近い将来が5年以内とすれば、これは5～10年くらいのことであらうと思います。iPS細胞はノーベル賞の受賞研究ですので、皆さんもよくご存じだと思います。なぜiPS細胞を用いた自己免疫疾患の創薬を考えているかというと、例えばシェーグレン症候群・関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・多発性筋炎／皮膚筋炎・血管炎・強皮症の一部もリンパ球のT細胞が悪さをしています。T細胞は色々なサイトカインを出して、その他の細胞を活性化させたりします。例えば、シェーグレン症候群で言うならば、ある自己抗原に対して反応するT細胞が悪さをしており、それはインターフェロン γ （ガンマ）やIL-17を出すようなサイトカインで、これは悪玉のT細胞です。また調節性のT細胞（regulatory T cell）というものは善玉のT細胞です。T細胞は抗原特異性を認識する抗原受容体があって、抗原特異性が同じであっても、悪玉を善玉に機能を変えることができると考えられます。iPS細胞を使うと悪玉のT細胞が一度未分化の細胞になります。それをもう一度分化させて善玉のT細胞にした場合に、同じT細胞の受容体が発現してきますので、抗原特異性は同じなのに善玉になっているという訳です。山本先生も上阪先生も一緒に研究を行っていますが、一つの自己免疫疾患ではなくて、T細胞が悪さをしているような病気、例えば神経疾患の多発性硬化症や皮膚病変の乾癬なども治すことができるのではないかと仮説を立てて進めているところです。

山本先生

後ほど、10年後以降のお話を聞こうと思っていましたが、住田先生にはそれに先がけてお話をお聞きしました。ありがとうございます。

最後に有村先生からはANCA関連血管炎の治療ということで「あったまるアンカのことではないぞ」というお話がありました。ANCAは抗好中球細胞質抗体のことで、白血球の中で一番多いのが好中球で、その細胞の中の抗原に対する自己抗体が血管炎の病態に非常に重要だというお話を伺いました。その代表的な病態が顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症（旧名：ウェゲナー肉芽腫症）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧名：チャールグストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎）の三つです。日本で

は顕微鏡的多発血管炎が一番多いのですが、最近は肉芽腫症の方も増えてきているような気がします。

治療で重要なのは、まず寛解導入ということで、寛解とは病気がなくなったと同じくらいに持っていくことです。「治らないのですか」とよく言われますが、先ほど有村先生からいいお話を伺いました。「高血圧だって治らないのですから」そうですね、しかし高血圧は血圧を下げるお薬を飲めば、何てことはない病気です。ですから病気がないのと同じですので、そこまで持っていくのが寛解導入です。さらに、病気がなくなったと同じ状況に持っていただくだけではなくて、その状態を維持することも重要で、これが寛解維持療法です。寛解導入療法と寛解維持療法の二つに分けて説明がありました。

その中で非常に重要な役割を果たすのがステロイド（プレドニン®）で、特に急に中止してはいけないというお話でした。これは最近では皆さんにご理解いただけていると思いますが、昔はステロイドは悪い薬だという考え方があって、我々が診察室で重要ですよと言っても、待合室で隣の患者さんが「そんな薬は飲んでではダメ」と言われると残念ながらすぐに飲まなくなるというようなこともありました。それによって再燃するだけでなく、やめた翌日からステロイド離脱症候群が生じることがあります。この診断はなかなか難しく、風邪とほとんど同じような発熱や下痢や嘔吐などを起こし、ひどくなるとショックが起こることもあります。確かに我々もステロイドが理想的な薬だとは思っていないのですが、だけどうまく使用しなければいけないということです。考え方によっては20世紀に誕生した最も偉大な薬がステロイドだと言われています。その恩恵を受けているのが膠原病であることは間違いないので、よく知っていただくことが重要だというお話を伺いました。

その他に膠原病全体に対する療養について、病気と付き合いながら生活するということと、薬をきちんと理解してお飲みいただくということと、それから生き生きと生活されることの重要性についてお話いただきました。近未来の血管炎の治療ということで血漿交換療法と補体阻害薬をご紹介いただきましたが、これらはどのようなメカニズムで効くのでしょうか。

有村先生

まず血漿交換療法についてですが、先ほどお話ししましたように、この病気は新しく発見された病気で、免疫の異常があってANCAという抗体が産生されて、それが好中球に作用して血管炎を起こします。よって治療としては免疫を抑えて抗体の産生を抑えるということです。また好



中球の活動性が高まって血管を傷めているのですが、実は ANCA だけではなく好中球の活動性を高めている物質が血液中の血漿の中にはたくさんあるため、血漿を取ってしまえば好中球はおとなしくなってしまうのではないかという考え方です。もちろんステロイドや免疫抑制薬によって抗体が作られるのを抑えるのと同時に、血液の中にある好中球を暴れさせている物質を全部取ってしまって落ち着かせようとする治療法です。特にこれは海外で治験が行われ、かなり腎臓が悪くて正常な人の 10 分の 1 以下位になった方に対して、人工透析になるのを抑えて良かったという結果が出ています。現在、それほど腎臓のひどく悪い人でなくても血漿交換療法は効くのではないかということで、日本を交えて臨床研究が進んでいるところです。

また補体阻害薬についてお話しましたが、実は好中球を活性化させている物質の中には補体もあるということが最近分かってきました。補体を抑えると好中球がおとなしくなって血管炎を起こさないということが分かってきたので、補体を抑えるお薬を使えば病気を抑えることができるのではないかということで、現在はヨーロッパを中心にそのお薬の臨床試験が始まっています。

これまでお話があったように、関節リウマチに使われてきているような生物学的製剤も血管炎に対して治験が行われています。B 細胞が暴れる前には T 細胞が B 細胞に命令をする必要があるのですが、その T 細胞を抑えるお薬であるアバタセプト（オレンシア®）が関節リウマチに使用されて効果があるということで、これを血管炎にも使うということがいわれています。

また、ある ANCA 関連血管炎には認可されていますが、他の血管炎には使われていないお薬もあります。例えば、大量ガンマグロブリン療法は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（旧名：チャージストラウス症候群・アレルギー性肉芽腫性血管炎）の神経障害に対して保険適用されていますが、まだ顕微鏡的多発血管炎には保険適用になっていません。

山本先生

この大量ガンマグロブリン療法（IVIg）は 5 日間免疫グロブリンを投与するのですが、どのようなメカニズムで効くと考えられているのでしょうか。

有村先生

それが実はよく分かっていません。免疫を抑えるとか、神経細胞の傷んだところを修復するのではないかとかわれています。ただ残念ながら、これだけで効くということではなく、他の治療と併せて行うとシビレが良くなるということです。それでも 10 のシビレが 0 になるというわけではなく、10 のシビレが 7 になったり 6 になったりします。それだけでも日常生活で

は随分違うと思います。

山本先生

血小板が減少してしまうような病態や筋炎に対しても大量ガンマグロブリン療法は結構効きます。確かに数ヶ月で元に戻る場合もありますが、その間に他の薬で病態を改善させることもでき、我々は切り札的に使用することがありますので、様々な場面で使われる治療法だと思います。

山本先生

残りの時間が短くなってしまいました。今までは5年以内の期間で近未来の治療法について各先生方に語っていただきました。次に10～15年位の期間で考えて、現在は残念ながら寛解です。治っていませんから、膠原病を治すためにはどのような治療が考えられるかということについて、高崎先生からお一人ずつ簡単にお願いたします。

高崎先生

それが分かれば苦勞はないのですが。

昔、私が医者になりたての頃に白血病の治療をしていて、前骨髄芽球性白血病という白血病があり、このガン細胞を殺すとそのガン細胞が酵素のようなものを出して、患者さんの血管内に血栓ができて患者さんが亡くなってしまうということで、全く治療のしようがない白血病がありました。しかし、これは中国の医師の発見でビタミンAを使うことを思いつき、何と一番治療が難しかった前骨髄芽球性白血病がすぐに治せる治療しやすい病気になりました。要するに、ガン化した細胞を元の細胞に戻す画期的な治療法ができたのです。

全身性エリテマトーデスは様々な病態があるのですが、非常に重要なのはT細胞というリンパ球が高度に活性化されている状態が本質的なところだと思います。夢としては、前骨髄芽球性白血病の治療のように、活性化したT細胞をステロイドや免疫抑制薬で殺すのではなくて、おとなしくさせて騒がないようにさせる治療法が出れば、きつともっと効果的に全身性エリテマトーデスの患者さんを治療できるのではないかと考えています。

山本先生

ありがとうございます。それでは上阪先生どうでしょう。

上阪先生

先ほど山本先生がいみじくも「ステロイドは20世紀の最大の発明だ」と仰いました。私が未来を考える時には、いつまでステロイドに頼っているのだろう、それに代わるものを私たちは発明しなければいけないのだと思います。ステロイドをたくさん患者さんに処方すると食欲が出てしまいます。研修医が患者さんに「食べてはダメです」と強く言っているのを聞くと、「原因はステロイドであって、患者さんは何も悪くない」と論じています。色々

と新しいお薬が出てきていますので、それらを組み合わせることによってステロイドを処方しないような治療が私の考える未来です。

さらにその先は、先ほど“高血圧は薬を飲めば良い”という話がありましたが、そもそも膠原病の原因である免疫系は、例えばあるウイルスが入ってくるとそれに強く働いて、目的を果たせばその作用は弱くなっています。このように免疫系というのはダイナミックに変化することができます。ですから、その力を利用して、今は病気になっているけれどもそれをうまく変化させて、その病気をもう二度と起こさない、もう薬を飲まなくても大丈夫なような免疫系に戻すというのが最終的な目標だと思います。先ほど「高血圧と同じように薬を飲んで良い状態になれば良い」というお話がありましたが、例えば3～6カ月で免疫系をリセットして治ってしまうことが私の考える究極の未来です。そうすれば膠原病は難病ではなくなります。

山本先生

それでは川口先生どうでしょうか。

川口先生

肺高血圧症ということから言いますと、今日お示しましたこの7～8年での進歩はすごいことだと思うのですが、すべて実は対症療法です。血管拡張薬で肺の血管を広げてあげることによって命が助かるようになってきたということは、たいへん素晴らしいことだと思います。ただし、その中でも強皮症という疾患だけはまだ難治性であって、血管を広げてあげることでだけではダメです。なぜならば、強皮症には線維化があるからです。私の期待というか希望というのは他の膠原病とは違って、全身性强皮症というのはT細胞やB細胞が悪いというだけではなくて、線維化を非常に起こすということなので、その線維化に対する抗線維化療法の開発です。実はこの抗線維化療法は世界中にまだありません。間質性肺炎という肺が硬くなる病気、肝硬変という肝臓が硬くなる病気も、線維化を抑えることができれば非常に良くなるのですが線維化を抑えるお薬がありません。ようやく2014年11月のアメリカリウマチ学会（ACR）で、強皮症に生物学的製剤であるトシリズマブ（アクテムラ®）というIL-6を抑制する薬を用いると皮膚の硬化が改善してきたという報告が出る予定です。以前から線維芽細胞の活性化には、このIL-6が関係しているということが言われていたのですが、ようやくそのことが分かってきて、おそらく2015年になると日本も入れて全世界でトシリズマブを強皮症に使うという治験が始まるのではないかと考えています。日本では医師主導型治験として東京女子医科大学と慶応大学と大阪大学で終わらせているのですが、本格的に企業を入れて抗線維化療法を開発していきたいと考えています。

それ以外にもTGF- β （トランスフォーミング増殖因子 β ）は失敗しました

が、CTGF（結合組織増殖因子）に対する生物学的製剤についても海外で治験が行われています。また抗 Smad3 抗体と呼ばれる抗線維化療法も出てくると思います。それが強皮症あるいは強皮症に伴う肺高血圧症の近未来の治療だと期待しています。

山本先生 結構、強皮症に効くわけですね。

川口先生 言うことはすごいのですが、本当に効くかどうかはまだ分かりません。私も長年行ってきて、なかなか強皮症に効くいい薬がありません。ステロイドは強皮症には難しいと思っていますので、他の薬を考えると未来はあるということです。

山本先生 非常に明るい近未来のお話をさせていただきました。有力なお話をありがとうございました。
住田先生、先ほどは iPS 細胞についてはお聞きしましたが、それ以外も含めて 10～20 年のお話をお願いいたします。

住田先生 少し総論的なお話になりますが、シェーグレン症候群は自己免疫疾患であり、自分の身体の中に外から来るウイルスや細菌をやっつけるシステムが免疫機構です。はしかに一度かかると二度かからないというのが免疫なのですが、自己免疫疾患はその免疫系がくるってしまって自分の身体を攻撃してしまう、だから関節や肺や腎臓や唾液腺や涙腺が攻撃されるわけです。ですから、自己免疫疾患を治すためには、その発症機序を分子レベルでまず明らかにする必要があるかと思います。それが分かれば、これは疾患特異的な治療になるとと思いますが、その発症にかかわる免疫分子であるとか免疫細胞を標的とした治療薬を目指していく必要があるかと思います。
先ほど述べた iPS 細胞を介して T 細胞の機能を変えて病気を治すというのも一つのアイデアであるかと思います。また T 細胞がある抗原をみて悪さをしているのであれば、その抗原のアミノ酸の配列を変えることによって、その悪さをする T 細胞をおとなしくさせる試みも進められているところです。それ以外にも、シェーグレン症候群の新しい治療薬についてのご相談というのがたくさん来ています。T 細胞や B 細胞を標的としたものなど、色々な企業が様々な材料を持って実際にパイロットスタディや臨床研究に進もうとしていますので、シェーグレン症候群の未来は明るいかんと思っています。

山本先生 ありがとうございます。

それでは有村先生どうでしょうか。

有村先生

血管炎の未来の治療ということですが、まだ血管炎はお話いただいた他の病気に比べて、「血管炎という病気があるの?」、「ANCA って何?」というように、ほとんどの方はよく知らないのではないかと思います。まずは早期発見ということが一番大事だと思います。そのためにはこのような機会を通じて、血管炎という病気があるということを伝えていく必要があると思います。まずは医療サイドそれから全国的にもこの病気を知っていただいて、早く発見して軽いうちに治療していくということを行っていきたいと思います。そして10～15年後には「ANCA 関連血管炎って、それほどひどい病気ではないよね」というような状態で発見されて治療できればいいなと思っています。

そして将来的には原因がきちんと分かればいいなと思います。甲状腺の病気に使っているプロピルチオウラシルというお薬はANCA 関連血管炎をひきおこす原因の一つだということが分かってきています。ですから、原因が分かれば、そのお薬を使うときに注意すればいいですし、場合によっては他のお薬に変えればいいのです。薬以外にも現在は分かっていないANCA 関連血管炎の原因が分かってくるかもしれません。それが見つかれば免疫の異常を起こす前の段階を抑えることができるかもしれません。それから異常な免疫の状態を抑えるには、先ほど先生方が言われたような免疫を調節する様々な生物学的製剤の中に、血管炎にも効果のあるお薬があればいいなと考えています。



山本先生

ありがとうございます。それぞれの領域でのそれぞれの近未来、それからもう少し長い時間での未来の治療を語っていただきました。

最後に少しか私もお話をさせていただきます。膠原病全体の治療の近未来はどうでしょうか。先ほど上阪先生から20世紀最大の発見のステロイ

ドに頼るべきではないという意見がありました。確かに現在主力で使われている免疫抑制薬もみんな 20 世紀に開発されたものです。生物学的製剤が 20 世紀から 21 世紀にかけて出てきた薬なので、そこにしばらくは託していくのだと思います。

21 世紀の治療を考える前に、免疫ということについて私たちは本当にまだ理解できていません。その免疫の原点は 18 世紀から 19 世紀にかけてのジェンナーです。ジェンナーは種痘（天然痘の予防接種）を作りました。ジェンナーの種痘で分かったことは、免疫というのは抗原特異性があるということです。このことは今でもワクチンで用いられています。例えば、エボラ出血熱のワクチンができればエボラ出血熱には効くのですが、はしかには効きません。またエボラ出血熱のワクチンを投与しても、身体全体の免疫は大丈夫です。ですから人類は既にジェンナーの時代から、抗原特異的な免疫の操作ができるということを示しています。だけど残念ながら膠原病にはまだできていません。

それだけで十分かどうかは分かりませんが、少なくとも抗原特異的、つまり他の免疫は抑えないで病気に関係している免疫だけを抑えることはできるはずです。私たちは免疫の治療を考えた時に、それが夢だと思っていました。ただし、なかなかそうはいかないので、まずは T 細胞もしくは B 細胞全体を抑えてしまおうという方向の治療が進められています。これは重要なことですが、やはりそれだけではなくて、21 世紀の治療というのは 19 世紀のジェンナーに負けない抗原特異的な、あるいは選択性の高い免疫抑制療法というものができればいいなと思います。

また 20 世紀はマウスを使った動物実験による免疫学が非常に進みました。このことなくして人類は免疫を理解できなかったのですが、マウスだけでは人間の病気を完全に理解したことにはなりません。マウスの研究だけをやってダメで、これからはヒトのリンパ球を使って実際に研究しなければいけないと思います。それには、少し日本が遅れているので頑張って、これから若い人とともに研究しなければいけないと考えております。

雑駁な話になりましたが、様々なこれからの期待がありますので、皆さんも 2014 年の年末から 2015 年に導入されるであろう新しい治療法だけでなく、数年後それから 5 年後、10 年後、そしてそれ以降の治療薬にも期待していただいて、膠原病を何とか克服する方向に進んでいきましょう。よろしく申し上げます。

森代表理事

どうもありがとうございます。日本の難病対策は難病の克服を目的として調査研究から始まりました。先生方のご発表にもありましたように、治療法の無いたいへん厳しい時代から先生方のご尽力により調査研究も進み、

診断や治療のガイドラインも作成され医療技術の進歩もあり、さらに良い難病の治療へと進んでいるところです。そのお蔭で私たちは病気を抱えながらもどのように生きるかを考えることができる時代になりました。さらに本日は今後期待できる治療についてのお話も多くいただきました。

私たちは希望ある未来に向かって前向きに、今を大事に生きていきたいと思えます。2015年1月から施行されます難病法では「難病の治療研究を進め疾患の克服を目指すとともに、難病患者の社会参加を支援し、難病にかかっても地域で尊厳をもって生きられる共生社会の実現を目指す」ことを難病対策の基本理念とされており、私たち患者の希望を反映したものとなっています。この実現のためには私たち自身がそれぞれの疾患について理解を深め、うまくつきあっていくことができるよう体調管理できること、そして社会に対して膠原病に対する正しい理解の普及啓発が不可欠です。また私たちの医療と生活を支える難病対策が地域格差なく、充実した対策として地域に根付き、さらに安心して暮らせる支援となることが大切です。研究班と患者会の連携が大事であるということも言われてきています。私たち患者会も情報をいただき、ぜひ先生方の研究に協力できること連携できることに取り組んでいければと思います。

本日は「新たな難病対策へ～膠原病医療の未来を語ろう～」をテーマに全国膠原病フォーラムを開催させていただきました。初めて見聞きする最新情報を多くいただきました。皆さま、いかがでしたでしょうか。また学びを深めるため、本日の内容につきましては先生方にもご協力をいただきまして、2015年1月の難病法施行とあわせて報告書「全国膠原病フォーラムブック」を発行いたします。

本日はたいへん貴重なお話をいただきました。パネリストの先生方、コーディネーターの山本先生、どうもありがとうございました。これをもちまして「全国膠原病フォーラム in 東京」を閉会させていただきます。皆さま最後までご参加いただきまして誠にありがとうございました。どうかお気をつけてお帰りください。ありがとうございました。



ブース展示報告

「全国膠原病フォーラム」では協賛いただいた「資生堂ライフクオリティービューティーセンター」をはじめ、「ドライアイ・ドライマウス対策」の関連各社の協力により、ブース展示を行いました。協力いただいた企業は以下の通りです。

〔ブース協力企業一覧〕

◎ドライアイ関連

アックス、ジェイアイエヌ

◎ドライマウス関連

ウエルテック、キッセイ薬品工業、サンスター、生化学工業

◎化粧品関連

資生堂ライフクオリティービューティーセンター

〔ドライアイ関連〕

ドライアイ関連商品として、ドライアイ対策の保湿用メガネを展示させていただきました。昔はスキーのゴーグルみたいだったものが、現在ではデザイン性にも富んでオシャレなものになっています。

展示ブースには多くの方々に来ていただき、皆さん興味津々でみていただきました。実際に手に取ってかけてみられる方もおられ、「どうやって水分を含ませるのか」「どこに売っているのか」「値段はいくらくらいするのか」「老眼鏡なのでレンズはどうすればいいのか」等が主な質問内容でした。

来られた方にはパンフレットをお配りしましたが、まだまだこのメガネを知らない方もおられると思いますので、今後も周知して行くことができればと思います。



〔ドライマウス関連〕

ドライマウスの展示ブースでは、スプレータイプなど各種の口腔内保湿製品を展示し、パンフレットの配布を行いました。

味のついている物など比較的使いやすくなっており、「使っていない商品が多くあるので試してみたい」という方や、「使っている商品と同じ会社だけでも知らない製品がある」という方が多くありました。また「家族や友達がドライマウスで困っているのを薦めてあげたい」とパンフレットを取りに来られる方も多数おられました。

このたび各企業の皆さまのご協力により多くの商品を一度に紹介できる場を設けられたことは、ドライマウスの症状に悩む患者さん達のお役に立てたのではないかと考えています。



〔化粧品関連〕

資生堂ライフクオリティービューティーセンターによる展示ブースでは、カバーメイクの体験コーナーが設けられ、専門スタッフから赤みや色素沈着などでお悩みの方に、カバーする方法を個別にアドバイスいただきました。

カバーメイクを体験した方からは「今までカバーする方法を知る機会がなかったが、今回のフォーラムでアドバイスが受けられると知り、とても楽しみにしていました」「自己流でカバーしていたのですが、

気になる部分がなんとなく透けて見えていました。簡単で自然にカバーできる方法を知ることができて良かったです」などの声がありました。また遠方からの来場者からは、「知り合いにぜひ伝えたい。私の地元ではどこでアドバイスが受けられますか」との声が多くあったとのこと。

資生堂の展示ブースの報告は、資生堂ライフクオリティービューティーセンターのホームページにも掲載されています。ご興味のある方はご覧ください。

「全国膠原病フォーラム」では、日本新薬株式会社のご協力により、「もっと知りたい膠原病～合併症に気をつけよう～」と「シェーグレン症候群Q&A」の2つの冊子を配布することができました。またファイザー株式会社のご協力により、ボールペンやレポート用紙等のロゴ入りグッズを提供いただきました。助成いただいた「日本財団」を含め、多くの方々のご協力を得て「全国膠原病フォーラム」を開催することができました。関係者の皆様に友の会役員一同、深く感謝申し上げます。

資生堂 ライクオリティー ビューティーセンター

あざや、濃いシミ、白斑、肌の凹凸（傷あと）、くすみやがん治療の副作用による外見上のお悩みなど。

肌のさまざまな問題に対し、専門の教育を受けたスタッフがお悩みを伺いながらお肌にあった化粧品を選び、使用方法などをアドバイスいたします。

プライバシーが保たれた個室で安心してご相談いただけます。

男性の方、お子さまにもご利用いただけますのでお気軽にお問い合わせください。

<ご予約方法>

完全予約制で無料

●03-3289-2262（代表）

●予約受付時間 11:00～18:00（火曜から金曜）

●営業時間 11:00～19:00 [最終予約時間]

●定休日 月曜・日曜・祝日

<http://www.shiseidogroup.jp/slqc/>



SHISEIDO LIFE QUALITY BEAUTY CENTER

昭和46年6月17日 第3種郵便物認可（毎月6回0の日・5の日発行）
平成27年1月9日発行 SSK 増刊通巻第4518号

発行人

障害者団体定期刊行物協会
東京都世田谷区砧六-二六-二二
定価 八〇〇円（会費を含む）

全国膠原病フォーラムブック
『全国膠原病フォーラム in 東京』報告書

一般社団法人 全国膠原病友の会（編集責任者 森幸子）

発行：平成27年1月

〒102-0071 東京都千代田区富士見 2-4-9-203

電話 03-3288-0721 FAX 03-3288-0722

<http://www.kougen.org/>